

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 6 月 24 日 (24.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/052859 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 211/58, 401/06, 401/14, 405/14, A61K 31/4468, 31/4545, 31/444, A61P 7/00, 7/06, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015589
- (22) 国際出願日: 2003 年 12 月 5 日 (05.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 60/431,234 2002 年 12 月 6 日 (06.12.2002) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒460-8625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 今川 重彦

(IMAGAWA, Shigehiko) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日 1 丁目 2 0 2-6 0 7 Ibaraki (JP). 土肥武 (DOI, Takeshi) [JP/JP]; 〒189-0022 東京都東村山市野口町 2 丁目 1 7-4 3-3 6 Tokyo (JP). 田村 正宏 (TAMURA, Masahiro) [JP/JP]; 〒194-0003 東京都町田市小川 1 6 0 1-1 1-1 3 0 4 Tokyo (JP). 大口 正夫 (OHKUCHI, Masao) [JP/JP]; 〒359-0041 埼玉県所沢市中新井 3 丁目 9-5 Saitama (JP).

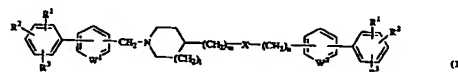
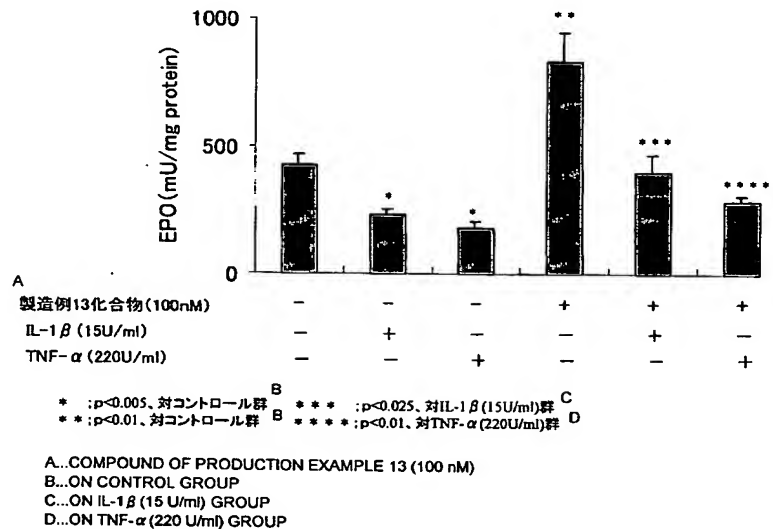
(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,

[続葉有]

(54) Title: ERYTHROPOIETIN PRODUCTION ACCELERATOR

(54) 発明の名称: エリスロポエチン産生促進剤



(57) Abstract: A preventive/therapeutic agent for diseases attributable to erythropoietin production depression, a preventive/therapeutic agent for anemia, and a preventive/therapeutic agent for chronic anemia, renal anemia, aplastic anemia, or pure red cell aplasia, which each contains as an active ingredient a cyclic amine compound represented by the general formula (1): (1) [wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> each independently represents hydrogen, halogeno, hydroxy, alkyl, halogenoalkyl, alkoxy, alkylthio, carboxy, alkoxycarbonyl, or alkanoyl; W<sup>1</sup> and W<sup>2</sup> each independently represents nitrogen or CH; X represents oxygen, NR<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>, or NR<sup>4</sup>CO; R<sup>4</sup> represents hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, (un)substituted aryl, (un)substituted heteroaryl, (un)substituted aralkyl, or (un)substituted heteroaralkyl; and l, m, and n each is 0 or 1], a salt of the compound, or a solvate of either.

[続葉有]



HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

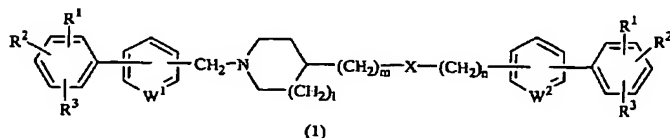
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、一般式 (1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

1、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す〕

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とするエリスロポエチン産生低下に起因する疾患の予防、治療剤、貧血の予防、治療剤及び慢性貧血、腎性貧血、再生不良性貧血又は赤芽球癆の予防、治療剤に関する。

## 明 細 書

## エリスロポエチン産生促進剤

## 技術分野

本発明は新規なエリスロポエチン産生促進剤に関し、さらに詳細にはエリスロポエチン産生低下に起因する疾患、例えば貧血の予防、治療剤に関する。

## 背景技術

エリスロポエチン(Erythropoietin; EP0)は、赤血球前駆細胞から成熟赤血球への成熟と分化に関与する糖タンパク質ホルモンであり、単量体として天然に存在する165アミノ酸ポリペプチドである[Lin F-K et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:7580-7584(1985)]。

ヒトのエリスロポエチンは赤血球の増殖・分化において必須であるので、このホルモンは、赤血球産生の低下を特徴とする血液疾患の治療に有用である。臨床的には、エリスロポエチンは、慢性腎不全患者(CRF)における貧血、自己血貯血及び未熟児貧血の治療(Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al., NEJM, 316:73-78(1987) ; Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK et al., Ann. Intern. Med., 111:992(1989) ; Egrie JC, Eschbach JW, McGuire T, Adamson JW, Kidney Intl., 33:262(1988) ; Lim VS, Degowin RL, Zavala D et al., Ann. Intern. Med., 110:108-114(1989))、AIDSおよび化学療法を受けている癌患者において使用される(Danna RP, Rudnick SA, Abels RI, Garnick MB, Erythropoietin in Clinical Applications-An International Perspective, New York: Marcel Dekker ; 1990 : p301-324)。またエリスロポエチンは、慢性貧血における有効性も認められている。

エリスロポエチンのようなタンパク質療法の生体利用性には、それらの血漿半減期が短く、プロテアーゼによる分解を受けやすいため[Spivak JL and Hogans

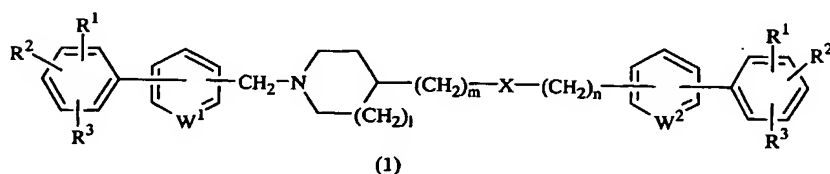
BB, Blood, 73:90(1989) ; McMahon FG et al., Blood, 76:1718(1990)]、循環における化合物の治療有効濃度を維持するために、静脈内注射を頻回行わねばならない問題がある。また、静脈内注射に代わる投与経路として皮下注射があるが、投与部位からの吸収が遅いため、徐放効果は有るものの、血漿中濃度が静脈内注射に比べて有意に低くなるため、同等の治療効果を挙げるためには静脈内注射の場合と同様の回数注射しなければならない。

従って、生体利用性の低いエリスロポエチンでなく、他の化合物の投与によりエリスロポエチンの産生を促進させる方法が望まれている。

#### 発明の開示

そこで本発明者は、種々の化合物についてエリスロポエチン産生に及ぼす作用を検討してきたところ、全く意外にも後記一般式(1)で表される化合物群が、エリスロポエチン産生促進作用を有し、貧血等の予防・治療用の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；



l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す]

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、エリスロポエチン産生低下に起因する疾患の予防、治療剤を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、エリスロポエチン産生促進剤を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、エリスロポエチン産生促進剤製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、エリスロポエチン産生低下に起因する疾患の予防、治療剤製造のための使用を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、必要とする患者のエリスロポエチンの産生促進方法を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、エリスロポエチン産生低下に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

本発明によれば、新規なエリスロポエチン産生促進剤を提供でき、さらにはエリスロポエチン産生低下に起因する疾患、例えば貧血の予防、治療剤を提供することができる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、1%O<sub>2</sub>下における、Hep3B細胞の産生するEP0蛋白量に及ぼす薬物添加の影響を示す図である。

図2は、EP0プロモーター活性に及ぼす薬物添加の影響を示す図である。

図3は、貧血モデルマウスにおけるHt値に対する薬物の効果を示す図である。

図4は、貧血モデルマウスにおけるHb量に対する薬物の効果を示す図である。

図5は、貧血モデルマウスにおける網状赤血球数に対する薬物の効果を示す図である。

図6は、貧血モデルマウスにおける血清中のEP0量に対する薬物の効果を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

一般式(1)中、 $R^1 \sim R^3$ で示されるハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。

$R^1 \sim R^4$ で示されるアルキル基としては、 $C_1 - C_8$ の直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基が挙げられ、 $C_1 - C_8$ -直鎖又は分岐鎖アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等、 $C_3 - C_8$ -環状アルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等が挙げられる。このうち、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル等の $C_1 - C_6$ -アルキル基が特に好ましい。

$R^1 \sim R^3$ で示されるハロゲン置換アルキル基としては、1～3個のハロゲン原子が置換した $C_1 - C_8$ -アルキル基が挙げられ、このうちトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル等の1～3個のハロゲン原子が置換した $C_1 - C_6$ -アルキル基が特に好ましい。

アルコキシ基としては $C_1 - C_8$ の直鎖、分岐鎖又は環状のアルコキシ基が挙げられ、 $C_1 - C_8$ -直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等、 $C_3 - C_8$ -シクロアルキルオキシ基としては、例えば、シクロプロピルオキシ

シ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロヘキシルエチルオキシ等が挙げられる。このうち、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ等の $C_1-C_6$ -アルコキシ基が特に好ましい。

アルキルチオ基としては $C_1-C_8$ -アルキルチオ基が挙げられ、例えばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ等の $C_1-C_6$ -アルキルチオ基が好ましい。

アルコキシカルボニル基としては $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル基が挙げられ、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等の $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル基が好ましい。

アルカノイル基としては、 $C_1-C_6$ -アルカノイル基が挙げられ、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の $C_1-C_4$ -アルカノイル基が好ましい。

$R^4$ で示されるアルケニル基としては、 $C_3-C_8$ -アルケニル基が挙げられ、例えば2-プロペニル、3-ブテニル等の $C_3-C_6$ -アルケニル基が好ましい。アルキニル基としては、 $C_3-C_8$ -アルキニル基が挙げられ、例えば2-プロピニル、3-ブチニル等の $C_3-C_6$ -アルキニル基が好ましい。

$R^4$ で示されるアリール基としては $C_6-C_{14}$ -アリール基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、インデニル、インダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル等が好ましい。

$R^4$ で示されるヘテロアリール基としては窒素原子を1~4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基が挙げられ、例えばイミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基等が好ましい。 $R^4$ で示されるアラルキル基としては、 $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基が挙げられ、例えばベンジル、ナフチルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル等のフェニル $C_1-C_6$ -アルキル又はナフチル $C_1-C_6$ -アルキル基等が挙げられる。 $R^4$ で示されるヘテロアラル

キル基としては、窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基が挙げられ、例えばイミダゾリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基、ピリジルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基、ピリミジニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基等が挙げられる。

これらのアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、又はヘテロアラルキル基に置換し得る基としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個の基又は原子が挙げられる。ここでアルキル基、アルコキシ基及びアルキルチオ基としては、前記R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>で説明したものと同一ものが挙げられる。アルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基のアルキル基としては、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル基、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基及びイソプロピル基が挙げられる。ハロゲン置換アルコキシ基としては、1～3個のハロゲン原子が置換したC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ基、特に、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等、1～3個のハロゲン原子が置換したC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基が好ましい。アルキレンジオキシ基としては、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキレンジオキシ基、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基が挙げられる。

XとしてはNR<sup>4</sup>が好ましく、さらにR<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、置換又は非置換C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-アリール基、1～4個の窒素原子を含む5又は6員環の置換又は非置換ヘテロアリール基、置換又は非置換のC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基、あるいは1～4個の窒素原子を含む5又は6員環の置換又は非置換ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基である場合が好ましい。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれフェニル基の3、4及び5位に結合しているのが好ましい。このとき、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>（すなわち、フェニル基上の3位及び5位）は、アルコキシ基又はハロゲン原子が特に好ましい。また、R<sup>2</sup>（すなわち、

フェニル基上の4位)は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基が好ましい。

1は0又は1を示すが、1がより好ましい。

$W^1$ はNが好ましい。また $W^2$ はNが好ましい。

式(1)の化合物のうち、Xが $NR^4$ であり、 $R^4$ が $C_1-C_8$ アルキル基、置換又は非置換 $C_6-C_{14}$ アリール基、1~4個の窒素原子を含む5又は6員環の置換又は非置換のヘテロアリール基、置換又は非置換の $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、あるいは1~4個の窒素原子を含む5又は6員環の置換又は非置換ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル基である化合物が好ましい。さらに、 $R^4$ は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1又は2個の基又は原子が置換していてもよいフェニル又はピリジル基、あるいは $C_1-C_8$ アルキル基が特に好ましい。

前記化合物(1)のうち、特に4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-メチル-N-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリ

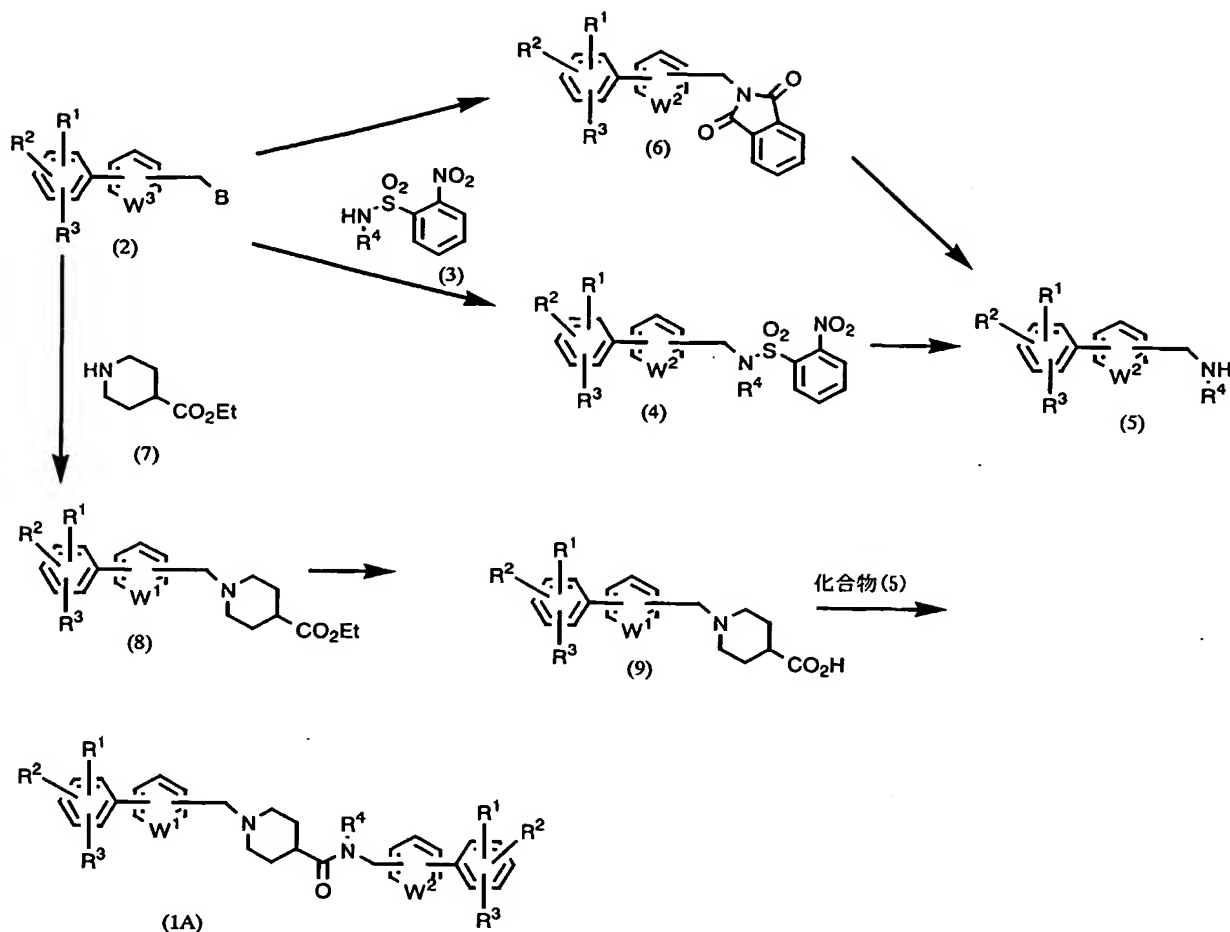
ジン、4-[N-(4-(メチルチオ)フェニル)-N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩が好ましい。

前記化合物(1)の酸付加塩としては、薬学上許容される塩であれば特に制限されないが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩のような有機酸の酸付加塩を挙げることができる。

また、前記化合物(1)は、水和物に代表される溶媒和物の形態で存在し得るが、当該溶媒和物も本発明に包含される。

前記化合物(1)は、次に示すA法～L法に従って製造することができる。

合成法A：  $l=1$ 、 $m=0$ 、 $n=1$ 、 $X=CONR^4$ で表される化合物



(式中、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は前記と同じ意味を示し、 $W^3$ は $W^1$ 又は $W^2$ と同じ意味を示し、 $B$ はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、あるいはp-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。)

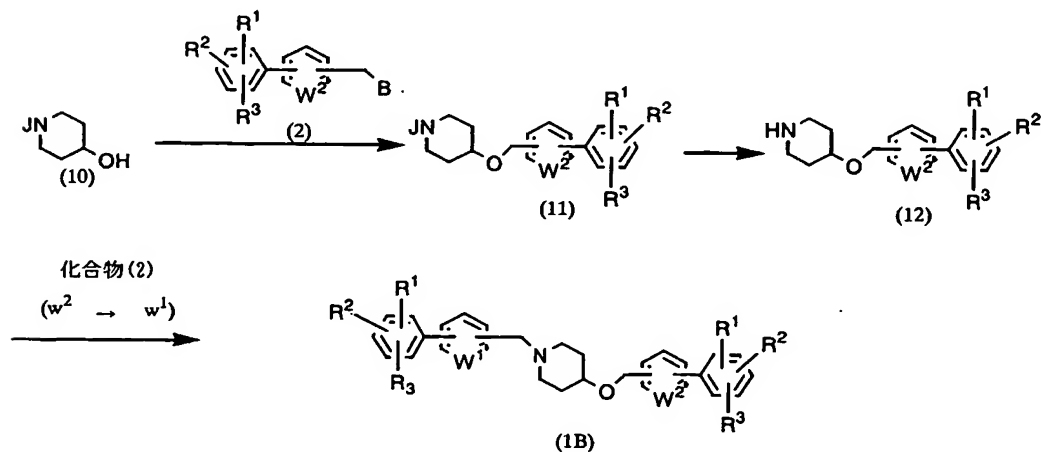
化合物(2)とN-(2-ニトロ)ベンゼンスルホニルアミン誘導体(3)とを反応させ、化合物(4)が得られる。このものを炭酸カリウム等の塩基存在下、チオフェノールで処理し、2-ニトロベンゼンスルホニル基を除去し、アミン体(5)を得る。また、 $R^4=H$ の場合は、化合物(2)をフタルイミドカリウムと反応させ、フタルイミド誘導体(6)に導き、次いでヒドラジンで処理することでも対応するアミン体(5)を得ることができる。

一方、化合物(2)をイソニペコチン酸エチルエステル(7)と炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、

ジメチルスルホキシド（DMSO）、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて一夜反応させることにより化合物（8）が得られる。さらに、化合物（8）を通常のアルカリ加水分解によりカルボン酸体（9）が得られる。

カルボン酸体（9）とアミン体（5）とを1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩（水溶性カルボジイミド）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HBTU）等の脱水縮合剤を用い、クロロホルム、ジクロロエタン、THF、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて12時間反応させることにより目的物（1A）が得られる。

合成法B：l=1、m=0、n=1、X=Oで表される化合物



（式中、B、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同じ意味を示し、Jはベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基等の保護基を示す。）

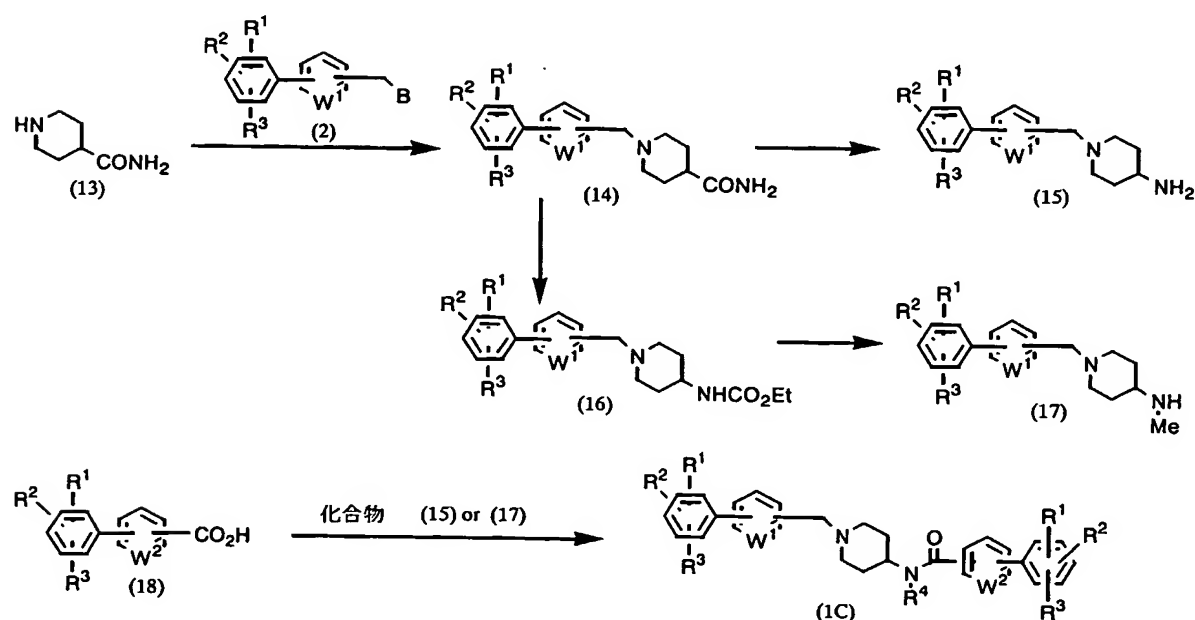
反応式中、「W<sup>2</sup>→W<sup>1</sup>」は、化合物（2）におけるW<sup>2</sup>をW<sup>1</sup>に変更した化合物を用いることを意味する。以下の反応式についても同様である。

アミノ基を保護した4-ヒドロキシピペリジン体（10）と化合物（2）とを



水素化ナトリウム及びヨウ化カリウム存在下、DMF、DMSO等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて2日間反応させることにより化合物(11)が得られる。化合物(11)の保護基を既知の方法で除去し、化合物(12)を得た後、化合物(12)と化合物(2)とを炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、目的物(1B)が得られる。

合成法C：l=1、m=0、n=0、X=NR<sup>4</sup>CO、R<sup>4</sup>=H、Meで表される化合物



(式中、B、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同じ意味を示し、R<sup>4</sup>は水素原子又はメチル基を示す。)

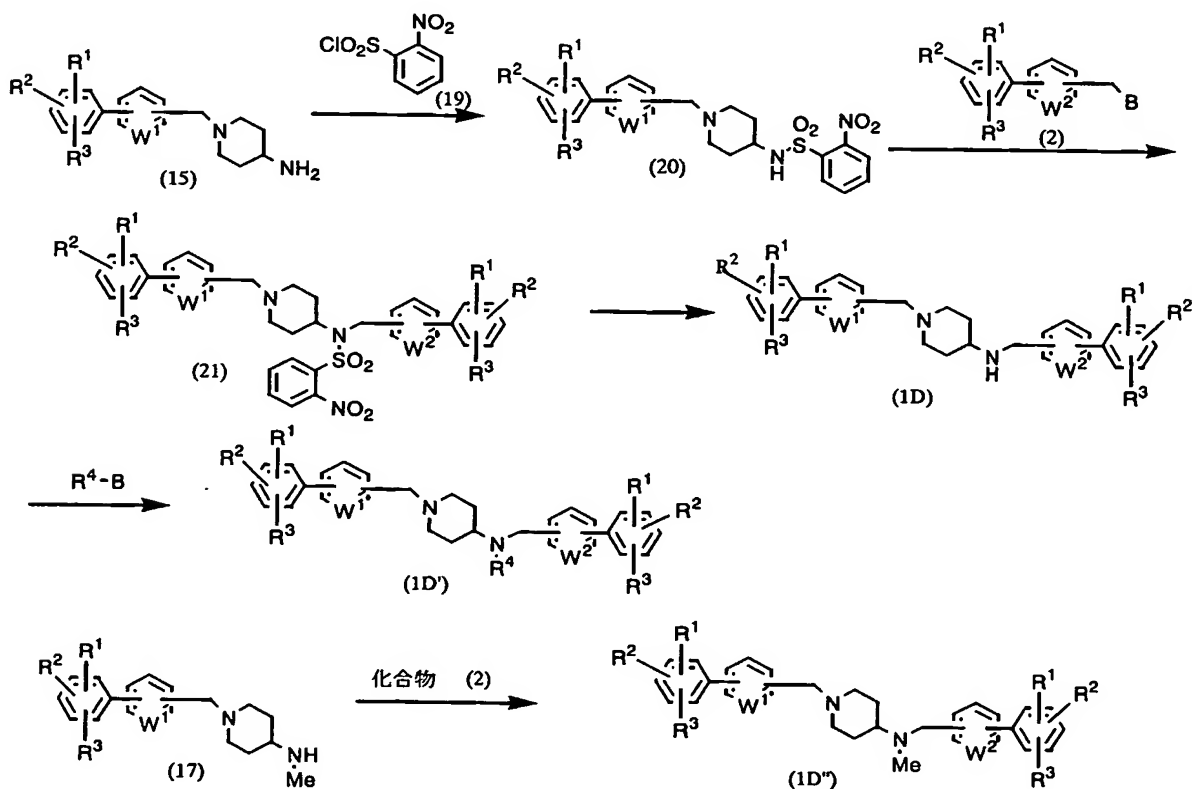
イソニペコタミド(13)と化合物(2)とを炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反

応させることにより、化合物(14)が得られる。このものをホフマン転位反応に付することにより、アミン体(15)が得られる。

一方、化合物(14)をエタノール中、ホフマン転位反応に付することにより、カルバメート体(16)が得られる。化合物(16)を水素化リチウムアルミニウム等を用いる還元反応に付することにより、メチルアミン体(17)が得られる。

カルボン酸体(18)とアミン体(15)又はメチルアミン体(17)とを合成法Aの縮合反応と同様に反応することにより目的物(1C)が得られる。

合成法D:  $l=1$ 、 $m=0$ 、 $n=1$ 、 $X=NR^4$ で表される化合物

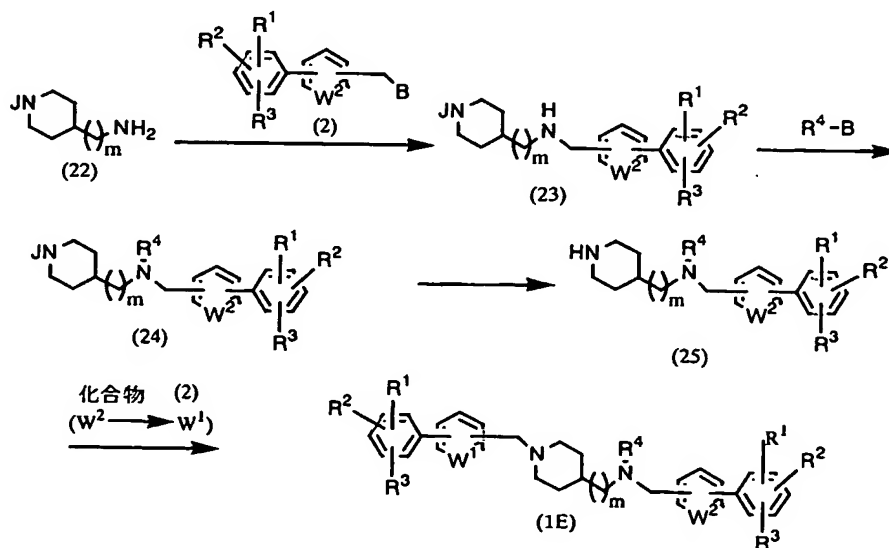


(式中、B、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同じ意味を示し、 $R^4$ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基を示す。)

前記のアミン体(15)と2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(19)とを既知の方法で反応させ、化合物(20)が得られる。このものに化合物(2)を炭酸カリウム等塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、化合物(21)が得られ、このもののベンゼンスルホニル基を合成法Aにおける化合物(4)の場合と同様に除去することで、目的物( $R^4=H$ )(1D)が得られる。化合物(1D)を $R^4-B$ と炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、アセトニトリル、THF、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、DMF、DMSO等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間より数日間、好ましくは80℃にて12時間反応させることにより、目的物(1D')が得られる。

一方、前出のメチルアミン体(17)と化合物(2)とを炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃より還流温度にて数時間より数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、目的物( $R^4=Me$ )(1D'')が得られる。

合成法E:  $l=1$ 、 $m=0$  又は  $1$ 、 $n=1$ 、 $X=NR^4$ で表される化合物

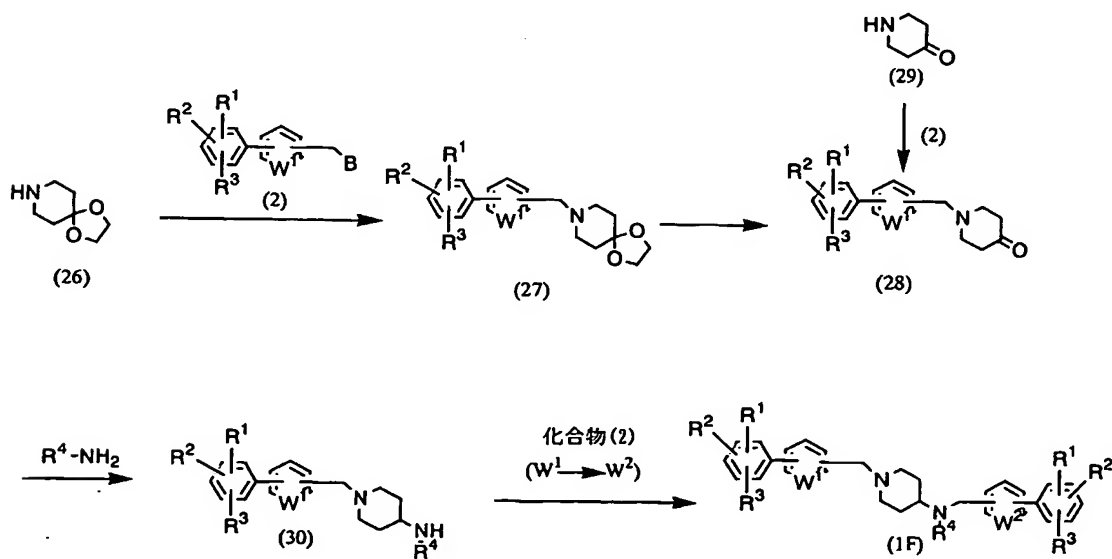


(式中、B、J、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同じ意味を示し、 $R^4$ はア

ルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基等を示す。)

環上のアミノ基を保護したアミノピペリジン誘導体(22)と化合物(2)とを炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、化合物(23)が得られる。このものに、 $R^4-B$ を炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、アセトニトリル、THF、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロエタン、DMF、DMSO等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは80℃にて12時間反応させることにより、化合物(24)が得られる。化合物(24)の保護基を除去し、化合物(2)と、炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間より数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、化合物(1E)が得られる。

合成法F:  $l=1$ 、 $m=0$ 、 $n=1$ 、 $X=NR^4$ で表される化合物



(式中、B、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同じ意味を示し、 $R^4$ はアルキ

ル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基等を示す。)

4-ピペリドン エチレン ケタール (26) と化合物 (2) とを炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、化合物 (27) を得、このものを酸によって脱ケタールすることにより、ケトン体 (28) が得られる。

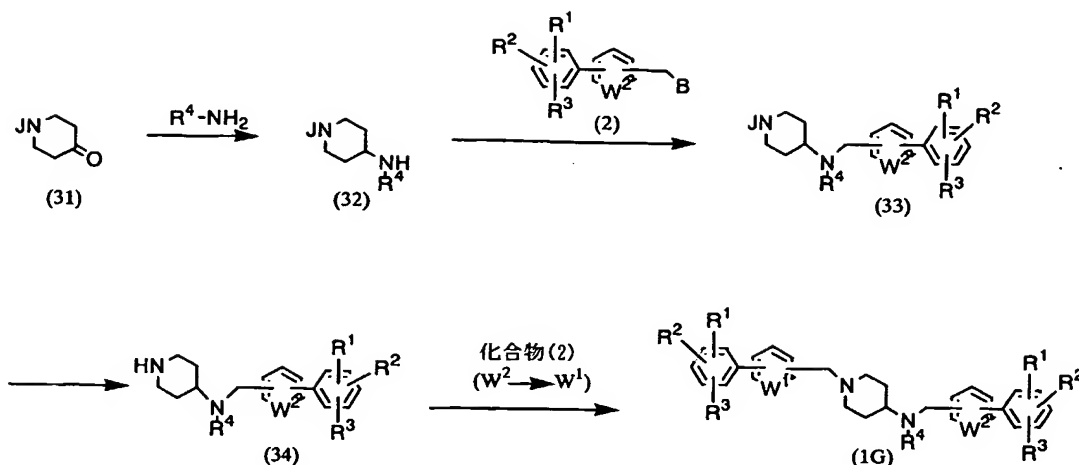
一方、4-ピペリドン (29) に化合物 (2) を炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることによっても、化合物 (28) が得られる。化合物 (28) を用い、以下の二つの合成法で、アミン化合物 (30) が得られる。

合成法1：化合物 (28) をトルエン又はベンゼン中、モレキュラシーブス存在下、アミン化合物  $R^4-NH_2$  と 0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは還流温度にて12時間反応させた後、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤と 0℃から還流温度にて数分から数日間、好ましくは室温にて1時間反応させることにより、アミン化合物 (30) が得られる。

合成法2：化合物 (28) とアミン化合物  $R^4-NH_2$  とをジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、0℃から還流温度にて数分から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、アミン化合物 (30) が得られる。

化合物 (30) と化合物 (2) とをアセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、目的物 (1F) が得られる。

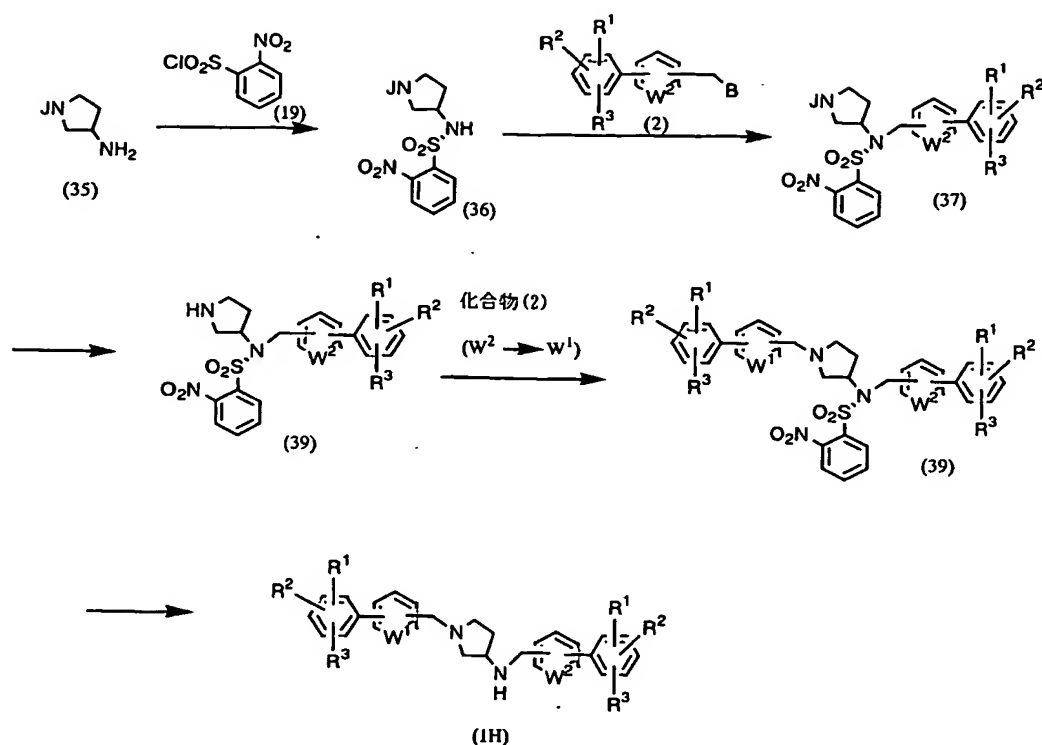
合成法G :  $l = 1$ 、 $m = 0$ 、 $n = 1$ 、 $X = NR^4$ で表される化合物



(式中、B、J、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同じ意味を示し、 $R^4$ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、ヘテロアラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基等を示す。)

アミノ基を保護した4-ピペリドン誘導体(31)とアミン化合物 $R^4-NH_2$ とを、合成法Fにおける化合物(30)の合成と同様に反応を行なうことにより、化合物(32)が得られる。このものと化合物(2)とを炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、化合物(33)が得られる。このものの保護基を除去し、化合物(34)を得た後、化合物(2)と炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応することにより、目的物(1G)が得られる。

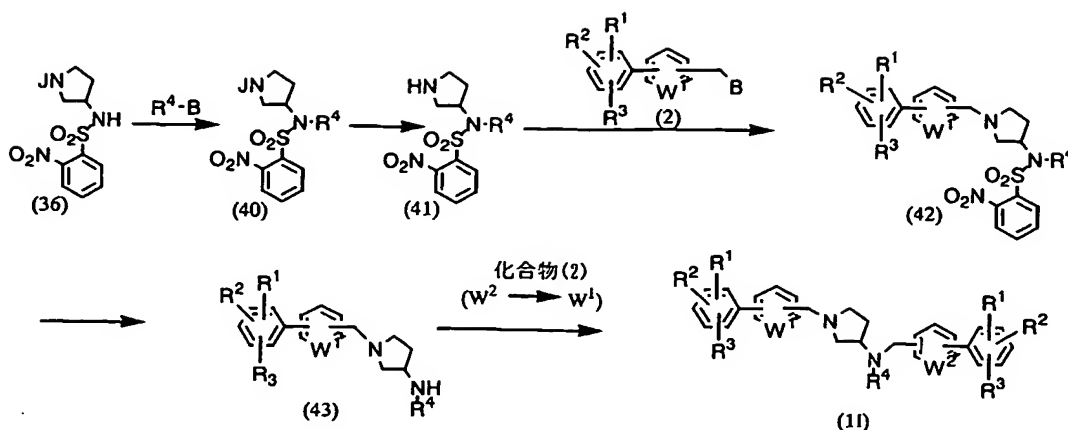
合成法H :  $l = 0$ 、 $m = 0$ 、 $n = 1$ 、 $X = NH$ で表される化合物



(式中、B、J、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同じ意味を示す。)

環上のアミノ基を保護した3-アミノピロリジン誘導体(35)に2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(19)を通常 conditions で反応し、ベンゼンスルホニル誘導体(36)が得られる。化合物(36)と化合物(2)とを炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、化合物(37)が得られる。このもののアミノ基の保護基を除去し、化合物(38)を得た後、化合物(2)と炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、化合物(39)が得られる。化合物(39)を合成法Aの化合物(5)の合成の場合と同様に反応することにより、目的物(1H)が得られる。

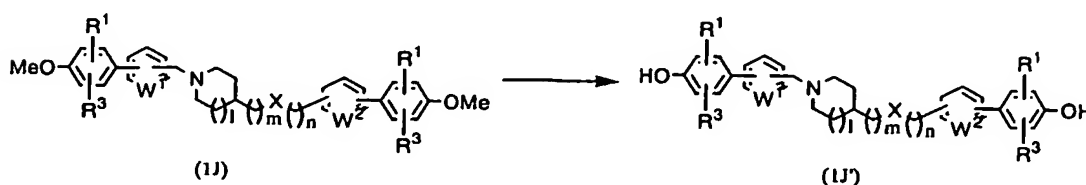
合成法I :  $l = 0$ 、 $m = 0$ 、 $n = 1$ 、 $X = NR^4$ で表される化合物



(式中、B、J、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同じ意味を示し、 $R^4$ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基等を示す。)

化合物(36)と $R^4-B$ とを炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、THF、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロエタン、DMF、DMSO等の溶媒中、0℃から還流温度にて、数時間から数日間、好ましくは80℃にて12時間反応することにより、化合物(40)が得られる。このもののアミノ基の保護基を除去し、化合物(41)を得、このものに化合物(2)を炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより化合物(42)が得られる。化合物(42)を合成法Aにおける化合物(5)の合成の場合と同様に反応することにより、化合物(43)が得られる。このものに化合物(2)を炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度にて数時間から数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより、目的物(11)が得られる。

合成法J： $R^2=OH$ で表される化合物

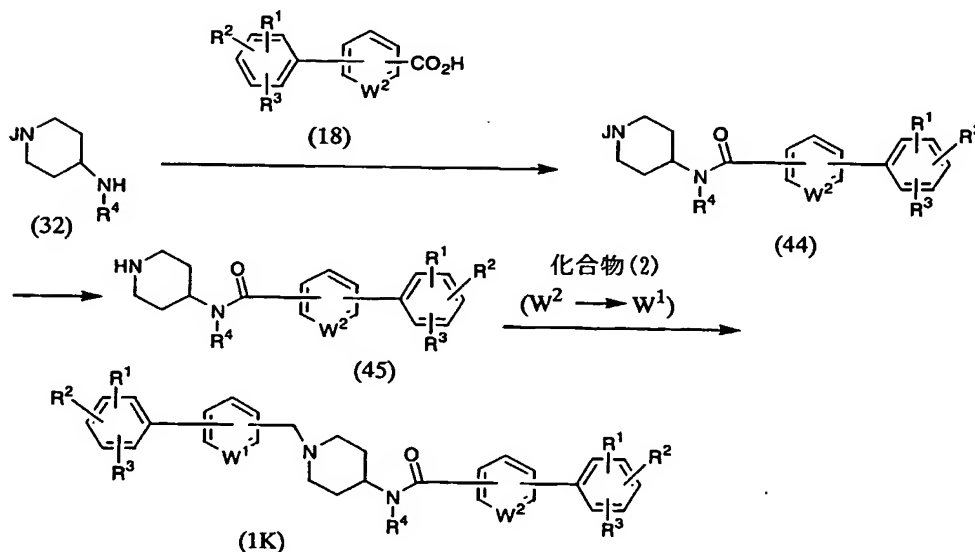




(式中、X、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $l$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同じ意味を示す。)

メトキシ体(1J)にヨウ化トリメチルシランをトルエン、ベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒中、 $-25^{\circ}\text{C}$ から還流温度にて数分から数日間、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ にて2時間反応することにより目的物(1J')が得られる。

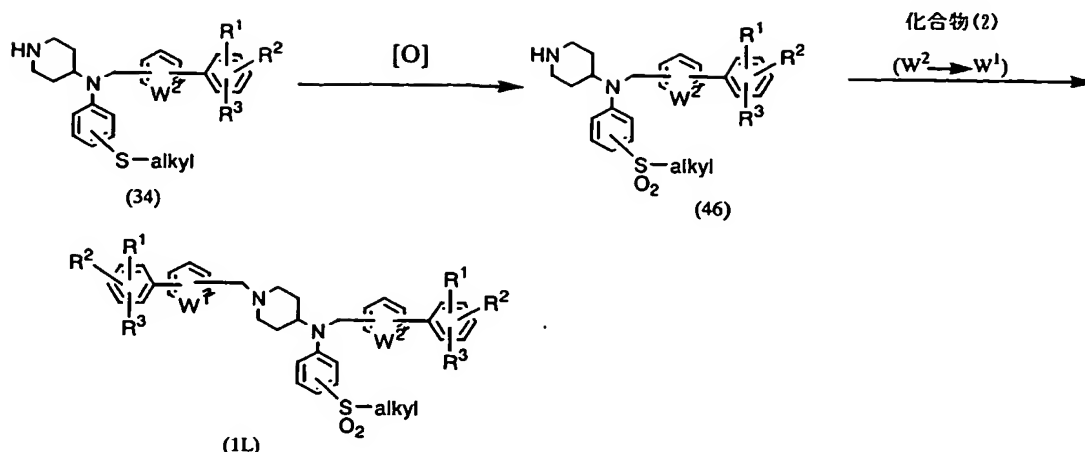
合成法K： $l=1$ 、 $m=0$ 、 $n=0$ 、 $X=\text{NR}^4\text{CO}$ で表される化合物



(式中B、J、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同じ意味を示し、 $R^4$ はアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、あるいはヘテロアリール基を示す。)

合成法Gで述べた化合物(32)と化合物(18)とを合成法Aにおける化合物(1A)の合成と同様な条件で反応することで、化合物(44)が得られる。化合物(44)の保護基を除去し、化合物(45)とした後、このものと化合物(2)とを炭酸カリウム等の塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ より還流温度にて数時間より数日間、好ましくは室温にて4時間反応させることにより目的物(1K)が得られる。

合成法L： $l=1$ 、 $m=0$ 、 $n=1$ 、 $X=\text{アルキルスルホニルフェニルアミノ基}$ で表される化合物



(式中B、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は前記と同じ意味を示す。)

合成法Gに従って合成されたXがアルキルチオフェニルアミノ基である化合物(34)を既知の方法に従い、3-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等の酸化剤と反応することで、アルキルスルホキシド誘導体(46)が得られる。化合物(46)と化合物(2)とを炭酸カリウム等塩基存在下、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、ジオキサン等の溶媒中、0℃から還流温度において、数時間から数日間、好ましくは70℃にて、一夜反応することにより、目的の化合物(1L)が得られる。

前記化合物(1)は、上記の方法によって得られるが、さらに必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の前製手段を用いて精製することができる。また必要に応じて、常法によって前記した所望の塩又は溶媒和物にすることもできる。

また、化合物(1)が不斉炭素を有する場合は、本発明は何れの立体配置からなる異性体をも包含する。

これらの化合物(1)は、後記実施例に示すようにエリスロポエチンの産生を強く促進する作用を有し、ヒトを含む哺乳類におけるエリスロポエチン産生低下に起因する疾患、例えば貧血の予防・治療剤、特に慢性貧血、腎性貧血、再生不良性貧血及び赤芽球癆の予防・治療剤として有用である。

本発明の医薬は、前記化合物（１）、その塩又はその溶媒和物を有効成分とするものであり、この投与形態は、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、貼付剤のいずれでもよく、これらの投与形態に適した組成物は、薬学的に許容される担体を配合し、当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

経口用固形製剤を調製する場合は、前記化合物（１）に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

経口用液体製剤を調製する場合は、前記化合物（１）に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、前記化合物（１）にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉及び静脈内注射剤を

製造することができる。この場合のpH調製剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。

坐薬を調製する場合は、前記化合物(1)に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、さらに必要に応じてツイーン(登録商標)のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

軟膏剤を調製する場合は、前記化合物(1)に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

上記以外に、常法により吸入剤、点眼剤、点鼻剤とすることもできる。

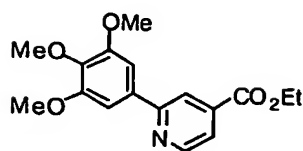
本発明の医薬の投与量は患者の年齢、性別、体重、症状、投与形態及び投与回数等によって異なるが、通常は成人に対して前記化合物(1)として1日0.01~1000mg、好ましくは0.1~100mgを1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

## 実施例

以下に、実施例を挙げてこの発明を更に具体的に説明するが、この発明の技術的範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

### 参考例1

2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



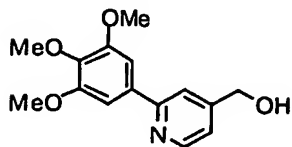
トルエン（200mL）とTHF（100mL）の混合溶媒に3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸（20.10g）と2-クロロイソニコチン酸エチル（18.56g）を懸濁し、2M炭酸ナトリウム（200mL）を加えた。次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（5.78g）を懸濁液に加え、混合物をアルゴン雰囲気下90℃で一夜攪拌した。混合物に酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）で精製し、目的物を得た。

収量：27.99g（88%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：1.45（t, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ）, 3.92（s, 3H）, 3.99（s, 6H）, 4.46（q, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ）, 7.30（s, 2H）, 7.76（dd, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1.6Hz）, 8.24（dd, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ , 0.8Hz）, 8.81（dd, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ , 0.8Hz）.

#### 参考例2

4-ヒドロキシメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成：



2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソニコチン酸エチル（24.57g）をTHF（200mL）に溶解し、アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（2.94g）を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した後、

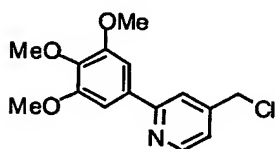
少量の水と硫酸ナトリウムとを反応液に加え、生じた不溶物をセライトろ去した。ろ液を減圧濃縮し、粗結晶を酢酸エチルーヘキサンで再結晶し、目的物を得た。

収量：17.53 g (82%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.79 (s, 2H), 7.19 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.21 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ) .

#### 参考例 3

4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



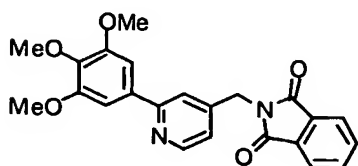
4-ヒドロキシメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (19.18 g) をクロロホルム (100 mL) に溶解し、0℃にて塩化チオニル (10.2 mL) を加えた。0℃にて30分間、さらに室温にて4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。結晶性残渣を酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、淡黄色結晶性粉末として標記化合物を得た。

収量：18.24 g (89%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.68 (s, 1H), 8.67 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ) .

#### 参考例 4

N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]フタルイミドの合成：

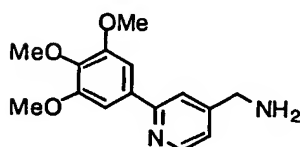


4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (881 mg) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、続いてフタルイミドカリウム (556 mg) を加えた。混合物を室温にて一夜攪拌し、水を加えた。有機層を分離後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮後、標記化合物を白色粉末として得た。

収量：1.16 g (96%)

#### 参考例 5

4-アミノメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成：



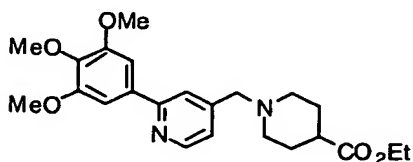
N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]フタルイミド (1.16 g) をエタノール (30 mL) に懸濁し、ヒドラジン1水和物 (1 mL) を加えた。混合物を3時間加熱還流した。放冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し目的物を淡黄色油状物として得た。

収量：418 mg (53%)

#### 参考例 6

1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]

ル] ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルの合成：



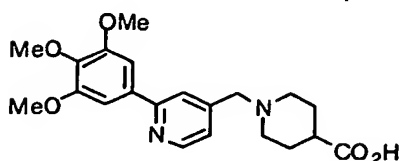
ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (514 mg)、4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (969 mg)、炭酸カリウム (452 mg) をアセトニトリル (20 mL) に懸濁し、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムと水を加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1、続いてクロロホルム：メタノール=40：1) で精製し、標記化合物を白色プリズム晶として得た。

収量：1.20 g (88%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.25 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz), 1.72–1.93 (m, 4H), 2.10 (t, 2H,  $J=9.8$  Hz), 2.27–2.35 (m, 1H), 2.86 (d, 2H,  $J=11.3$  Hz), 3.55 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.14 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz), 7.21 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz), 7.24 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz)

#### 参考例 7

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン-4-カルボン酸の合成



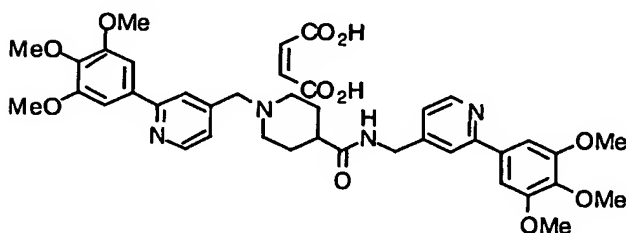


1-〔2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル〕ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (760 mg) をエタノール (10 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム (10 mL) を加えた。混合物を室温で4時間攪拌後、減圧下エタノールを溜去し、残渣に水 20 mL を加えた。5% 硫酸水素カリウム水を徐々に溶液に滴下し、pH を 7 にした。析出した結晶をろ取し、このものはこれ以上の精製を行わず、次のステップに用いた。

収量：779 mg (100%)

#### 製造例 1

1-〔〔2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル〕メチル〕-4-〔〔2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル〕メチルアミノカルボニル〕ピペリジン・マレイン酸塩の合成：



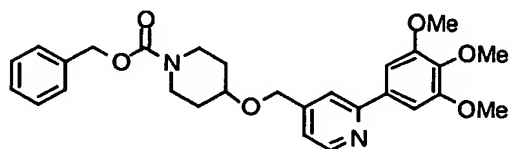
1-〔〔2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル〕メチル〕ピペリジン-4-カルボン酸 (97 mg) と 4-アミノメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (68 mg) をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (95 mg) を加えた。混合物を室温にて12時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=40：1～20：1) で精製し、標記化合物を遊離塩基として得た。このものをメタノールに溶解後、マレイン酸を加えてマレイン酸塩とした。

収量：93 mg (49%)

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, マレイン酸塩として測定、 $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :  
 1. 87–2. 01 (m, 4H), 2. 48–2. 56 (m, 1H), 2. 78–2. 86 (m, 2H), 3. 26–3. 31 (m, 2H), 3. 78 (s, 3H), 3. 79 (s, 3H), 3. 87 (s, 6H), 3. 90 (s, 6H), 4. 15 (s, 2H), 4. 39 (d, 2H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 6. 16 (s, 2H), 7. 16 (d, 1H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7. 35 (s, 2H), 7. 39 (d, 1H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7. 39 (s, 2H), 7. 73 (s, 1H), 7. 95 (s, 1H), 8. 15 (d, 1H,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 8. 54 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8. 68 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 参考例 8

1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチルオキシ]ピペリジンの合成:



1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン (1. 0 g) をDMF (20 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (55% 鉱油懸濁液; 222 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。次いで4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (1. 37 g) とヨウ化カリウム (755 mg) を加えて70℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=99:1) で精製し、標記化合物を得た。

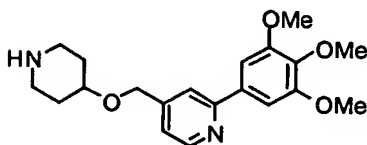
収量 213 mg (10%)

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 63 (br, 2H), 1. 89 (br, 2H), 3. 20–3. 35 (m, 2H), 3. 57–3. 68 (

m, 1H), 3.84–3.92 (m, 5H), 3.94 (s, 6H), 4.62 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.21–7.35 (m, 8H), 7.61 (s, 1H), 8.61 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz)

#### 参考例 9

4-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチルオキシ]ピペリジンの合成:



1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチルオキシ]ピペリジン (213 mg) をメタノール (10 mL) に溶解し、40%水酸化カリウム水 (10 mL) を加え 100℃で3時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:アンモニア飽和メタノール=20:1) で精製し、標記化合物を得た。

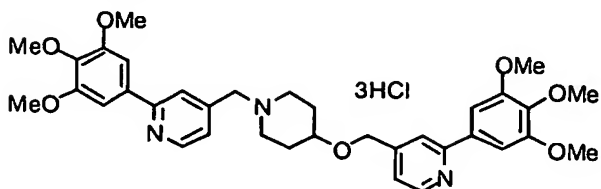
収量: 93 mg (60%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55–1.68 (m, 2H), 2.01 (br, 2H), 2.67–2.72 (m, 2H), 3.13–3.18 (m, 2H), 3.50–3.60 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.64 (s, 2H), 7.22 (d, 1H,  $J=4.3$  Hz), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.63 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz)

#### 製造例 2

1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]

〕メチルオキシ〕ピペリジン・3塩酸塩の合成：



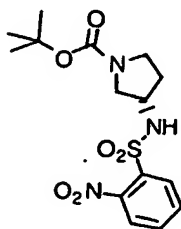
4-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチルオキシ]ピペリジン(70mg)、4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(22mg)、炭酸カリウム(56mg)とヨウ化カリウム(40mg)をアセトニトリル(5mL)に懸濁し、室温で5時間攪拌した。混合物を減圧濃縮後、残渣に水とクロロホルムを加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=40：1)で精製し、得られた遊離塩基を常法により3塩酸塩とした。

収量：42mg(39%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53-2.42 (m, 6H), 2.80 (br, 2H), 3.57 (br, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 4.60 (s, 2H), 7.18-7.24 (m, 6H), 7.61 (s, 2H), 8.58-8.61 (m, 2H)

#### 参考例10

(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ピロリジンの合成：



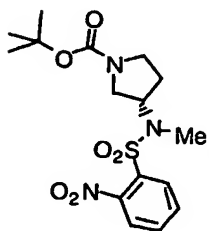
(3S)-3-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン (404mg) とトリエチルアミン (220mg) のTHF (5mL) 溶液に氷冷下、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (481mg) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、標記化合物を淡黄色無定型晶として得た。

収量：597mg (74%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (s, 9H), 1.80–2.12 (m, 2H), 3.14–3.44 (m, 4H), 4.02 (br, 1H), 5.48 (d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.77 (t, 2H,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.87–7.90 (m, 1H), 8.17–8.19 (m, 1H)

#### 参考例11

(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[N-メチル-N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ]ピロリジンの合成：



(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ピロリジン (371mg) と炭酸カリウム (138mg) をアセトニトリル (10mL) に懸濁し、ヨウ化メチル (141mg) を加えて60℃にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮をした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=

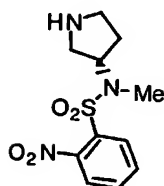
2 : 1) で精製し、標記化合物を黄色油状物として得た。

収量 : 365 mg (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44 (s, 9H), 1.95 (br, 1H), 2.09 (br, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.20–3.31 (m, 2H), 3.53 (br, 2H), 4.58 (br, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.71 (br, 2H), 8.04 (br, 1H)

#### 参考例 12

(3S) - 3 - [N-メチル-N-(2-ニトロベンゼンスルホニル) アミノ] ピロリジンの合成 :



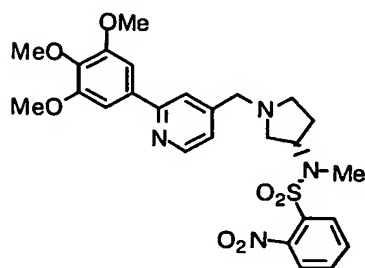
(3S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - [N-メチル-N-(2-ニトロベンゼンスルホニル) アミノ] ピロリジン (365 mg) をジクロロメタン (25 mL) に溶解し、0℃にてトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧濃縮後、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮により標記化合物を黄色油状物として得た。

収量 : 135 mg (50%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.69–1.74 (m, 1H), 1.87 (br, 1H), 1.95–2.02 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H,  $J=11.7\text{ Hz}$ ,  $5.7\text{ Hz}$ ), 2.84–2.91 (m, 4H), 2.96–3.05 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H,  $J=11.7\text{ Hz}$ ,  $8.2\text{ Hz}$ ), 4.48–4.56 (m, 1H), 7.61–7.63 (m, 1H), 7.66–7.73 (m, 2H), 8.01–8.04 (m, 1H)

## 参考例 13

(3S)-3-[N-メチル-N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピロリジンの合成:



(3S)-3-[N-メチル-N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ]ピロリジン (135mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (139mg) を製造例2と同様に処理し、標記化合物を黄色無定型晶として得た。

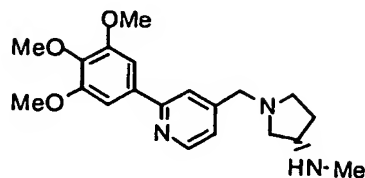
収率: 247mg (96%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-1.87 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.52 (dd, 1H,  $J=10.5\text{Hz}$ , 8.2Hz), 2.71 (dd, 1H,  $J=10.5\text{Hz}$ , 8.2Hz), 2.90 (dt, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.9Hz), 2.96 (s, 3H), 3.53 (d, 1H,  $J=13.9\text{Hz}$ ), 3.68 (d, 1H,  $J=13.9\text{Hz}$ ), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.61-4.68 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1.2Hz), 7.21 (s, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

## 参考例 14

(3S)-3-メチルアミノ-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル]

ル) ピリジン-4-イル] メチル] ピロリジンの合成:



(3S)-3-[N-メチル-N-〔2-ニトロベンゼンスルホニル〕アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピロリジン(242mg)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、炭酸カリウム(94mg)、チオフェノール(75mg)を加えて80℃で1時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィ(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し標記化合物を、黄色油状物として得た。

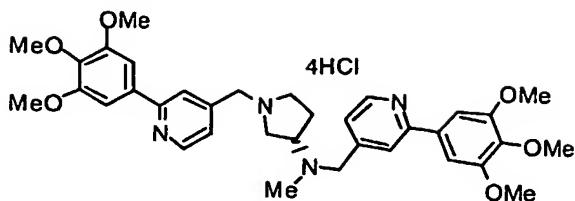
収量: 104mg (64%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (br, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44 (dd, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ , 4.5Hz), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.21 (d, 1H,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 7.25 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

### 製造例3

(3S)-3-[N-メチル-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピロリジン・4塩酸塩の合成





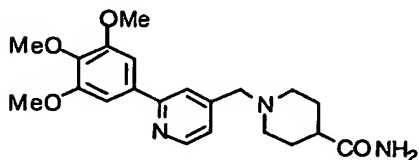
(3S) - 3 - メチルアミノ - 1 - [ [ 2 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシフェニル ) ピリジン - 4 - イル ] メチル ] ピロリジン ( 104 mg ) と 4 - クロロメチル - 2 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシフェニル ) ピリジン ( 85 mg ) とを製造例 2 と同様に反応させ、次いで 4 塩酸塩に変換することにより標記化合物を黄色粉末として得た。

収量 : 151 mg ( 68 % )

$^1\text{H}$ -NMR ( 400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.89 - 1.92 (m, 1H), 2.04 - 2.08 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.60 - 2.76 (m, 4H), 3.25 - 3.29 (m, 1H), 3.53 (d, 1H,  $J=14.3\text{ Hz}$ ), 3.62 (d, 1H,  $J=14.3\text{ Hz}$ ), 3.64 (d, 1H,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3.73 (d, 1H,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3.89 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 7.20 - 7.21 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 8.60 (d, 1H,  $J=5.3\text{ Hz}$ )

#### 参考例 15

1 - [ [ 2 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシフェニル ) ピリジン - 4 - イル ] メチル ] - ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成 :



ピペリジン - 4 - カルボキサミド ( 385 mg ) と 4 - クロロメチル - 2 - (

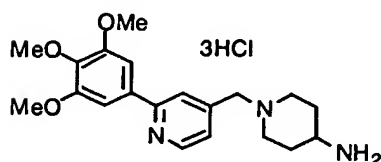
3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (881mg) とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を白色針状晶として得た。

収量: 1.01g (87%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.88 (m, 4H), 2.01–2.23 (m, 3H), 2.95 (d, 2H,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 5.46 (d, 2H,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 7.21 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ )

#### 参考例16

4-アミノ-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:

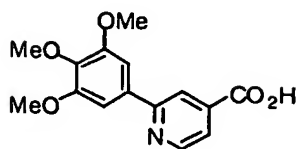


1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-ピペリジン-4-カルボキサミド (192mg) をアセトニトリル (50mL) と水 (50mL) の混合溶媒に溶解し、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (323mg) を加えた。混合物を室温で一夜攪拌し、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて、アルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた黄色油状物を塩酸塩へと変換して、黄色粉末を得た。標記化合物は、これ以上の精製は行わず、次のステップへ用いた。

収量: 201mg (100%)

#### 参考例17

2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソニコチン酸の合成:

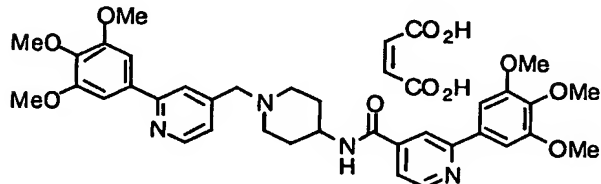


2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソニコチン酸エチル (3. 17 g) のエタノール (40 mL) 溶解し、10%水酸化カリウム (2. 42 mL) を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣に少量の水を加え、pH 7に調整し、析出した白色固体をろ取した。得られた標記化合物はこれ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

収量：2. 60 g (90%)

#### 製造例 4

1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -4- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] カルボニルアミノ] ピペリジン・マレイン酸塩の合成：



2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-カルボン酸 (72 mg) と4-アミノ-1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (117 mg) とを製造例1と同様に反応させ、次いでマレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

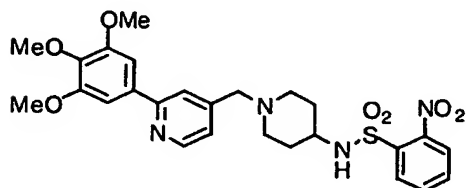
収量：173 mg (93%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, マレイン酸塩として測定、 $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1. 82-1. 94 (m, 2H), 2. 03-2. 08 (m, 2H), 2. 77-2. 83 (m, 2H), 3. 20-3. 27 (m, 2H), 3. 79 (s, 6H), 3. 90 (s, 12H), 4. 00 (br, 1H), 4. 06 (s, 2H), 6. 15 (s, 2H), 7. 36-7. 38 (m, 1H), 7. 39 (s,

2 H), 7.41 (s, 2H), 7.61–7.63 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.27–8.32 (m, 1H), 8.67 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz), 8.74 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz)

#### 参考例 18

4-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-ピペリジンの合成:

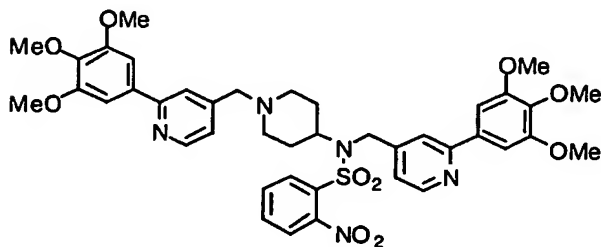


4-アミノ-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (467 mg) と 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (244 mg) を参考例 10 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 494 mg (91%)

#### 参考例 19

4-[N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:

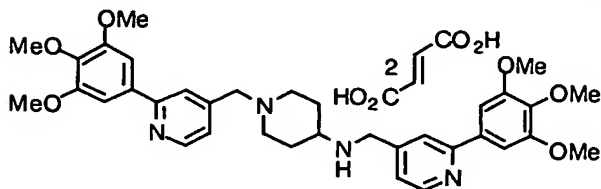


4-(2-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-ピペリジン (494 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (267 mg) とを製造例 2 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：443mg (61%)

#### 製造例 5

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチルアミノ]ピペリジン・2フマル酸塩の合成：



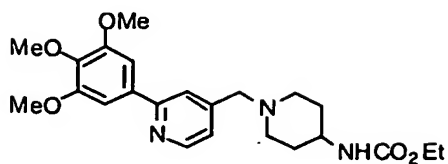
4-[N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (443mg) を参考例 14 と同様に処理し、標記化合物を 2 フマル酸塩として得た。

収量：103mg (24%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.44-1.53 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.15 (t, 2H,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.89 (s, 12H), 3.90 (s, 2H), 6.63 (s, 4H), 7.24 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.29 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.35 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.53-8.56 (m, 2H)

#### 参考例 20

4-(エトキシカルボニルアミノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成：



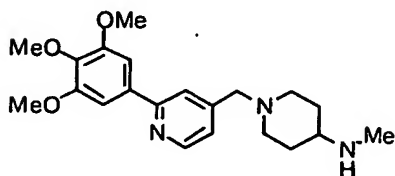
1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド (528mg) をエタノール (10mL) とアセトニトリル (10mL) に溶解し、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (884mg) を加えて室温で一夜攪拌した。混合物を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：566mg (96%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (t, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.92 (d, 2H,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 2.15 (t, 2H,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 2.78 (d, 2H,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.52 (br, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.07 (q, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.56 (br, 1H), 7.17 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.21 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例 21

4-(メチルアミノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (100mg) を無水THF

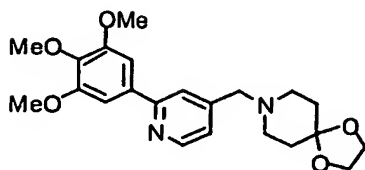
(50 mL) に懸濁し、0℃にて、4-(エトキシカルボニルアミノ)-1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(566 mg)の無水THF(50 mL)溶液を徐々に滴下した。混合物を一夜加熱還流し、放冷後飽和塩化アンモニウム水を加えた。発泡が収まってから酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=9：1)で精製し、標記化合物を得た。

収量：379 mg (78%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36-1.46 (m, 2H), 1.89 (d, 2H,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 2.10 (dt, 2H,  $J=11.5\text{ Hz}$ , 1.1 Hz), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.86 (d, 2H,  $J=11.6\text{ Hz}$ ), 3.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.21 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 参考例 22

1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン エチレン ケタールの合成:



4-ピペリドン エチレン ケタール(12.0 g)と4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(12.3 g)とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を得た。

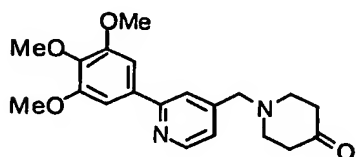
収量：19.0 g (100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68 (t, 4H,  $J=5.1$

6 Hz), 2.48 (br, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.88 (s, 6H), 7.13 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 7.17 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.51 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz)

#### 参考例 23

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン エチレン ケタール (19.0 g) を THF (200 mL) に溶解し、1M塩酸 (200 mL) を加えた。混合物を 90℃ で一夜攪拌後、2M水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1) で精製し、標記化合物を得た。

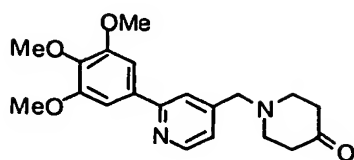
収量: 15.0 g (75%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (t, 4H,  $J = 6.1$  Hz), 2.79 (t, 4H,  $J = 6.0$  Hz), 3.69 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 7.66 (s, 1H), 8.62 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz)

#### 参考例 24

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドンの合成:



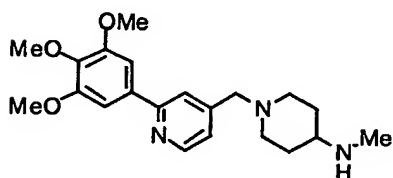


4-ピペリドン塩酸塩 1 水和物 (3.07 g) と 4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (2.94 g) とを製造例 2 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 3.55 g (99%)

#### 参考例 25

4-(メチルアミノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:

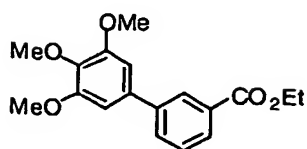


1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン (1.00 g) を 1, 2-ジクロロエタン (60 mL) に溶解し、30%メチルアミンエタノール溶液 (750 mg) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.66 g) を加えて室温で 3 時間攪拌した。混合物に水を加えて減圧濃縮し、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1) で精製し、標記化合物を黄色油状物として得た。

収量: 640 mg (62%)

#### 参考例 26

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチルの合成:



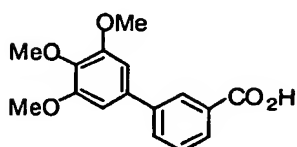
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (3.7 g) と 3-プロモ安息香酸エチル (4.02 g) を参考例 1 と同様にして縮合させ、標記化合物を得た。

収量: 5.09 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (t, 3H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.41 (q, 2H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.79 (s, 2H), 7.50 (t, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (dt, 1H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $1.5\text{ Hz}$ ), 8.01 (dt, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $1.4\text{ Hz}$ ), 8.23 (t, 1H,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

#### 参考例 27

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸の合成:

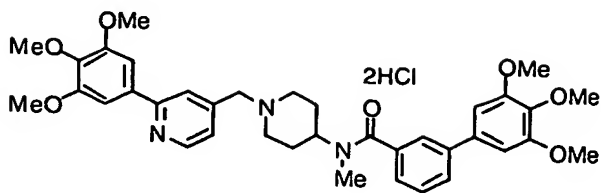


3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸エチル (1.19 g) を参考例 17 と同様に処理して標記化合物を得た。

収量: 986 mg (91%)

#### 製造例 6

4-[N-メチル-N-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



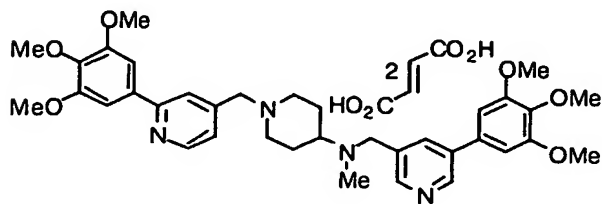
3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸(1.03g)と4-(メチルアミノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(1.32g)とを製造例1と同様に反応させ、標記化合物を2塩酸塩として得た。

收量：1.44 g (57%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 2 塩酸塩として測定、DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.89 (d, 2H,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 2.54–2.62 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.09 (t, 2H,  $J=12.7\text{ Hz}$ ), 3.43 (d, 2H,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 4.34 (br, 3H), 6.91 (s, 2H), 7.33 (d, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.47–7.51 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.55 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, 5.1 Hz)

### 製造例 7

4- [N-メチル-N- [ [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-5-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2フマル酸塩の合成:



4-(メチルアミノ)-1-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)]

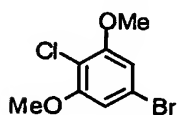
ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (135mg) と5-クロロメチルー3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (107mg) とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を2フマル酸塩として得た。

収量: 180mg (58%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69–1.73 (m, 2H), 1.82–1.85 (m, 2H), 2.03–2.08 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.48–2.51 (m, 1H), 2.97–2.99 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 6.76 (s, 2H), 7.22 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.50 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.60 (d, 1H,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 8.69 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ).

#### 参考例28

1-ブロモ-4-クロロ-3, 5-ジメトキシベンゼンの合成:

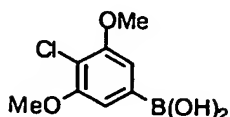


4-ブロモ-2, 6-ジメトキシアニリン (232mg) の6.0M塩酸 (2.5mL) 懸濁液にクラッシュした氷を加え、亜硝酸ナトリウム (97mg) を水 (2.0mL) に溶解したものを徐々に滴下した。混合物を30分間氷浴中で攪拌し、塩化銅 (495mg) の濃塩酸 (2.0mL) 溶液を加えた。室温にて30分、さらに100℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製し、標記化合物を白色粉末として得た。

収量: 230mg (92%)

## 参考例 29

4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニルボロン酸の合成:

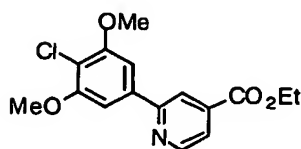


ドライアイス-メタノール浴で冷却した無水THF (2 mL) にアルゴン雰囲気下でn-ブチルリチウムの1.57 Mヘキサン溶液 (0.8 mL) 滴下し、次いで1-ブロモ-4-クロロ-3, 5-ジメトキシベンゼン (160 mg) の無水THF (2 mL) 溶液を滴下した。混合物を20分間ドライアイス-メタノール浴中で攪拌し、ほう酸トリイソプロピル (0.18 mL) を加え、さらに20分攪拌した。さらに室温にて1時間攪拌した。0℃にて、4 M塩酸で反応液のpHを3に調整し、さらに0℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標記化合物の白色粉末を得た。

収量: 90 mg (66%)

## 参考例 30

2-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) イソニコチン酸エチルの合成:



4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニルボロン酸 (7.45 g) と2-クロロイソニコチン酸エチル (6.39 g) とを参考例1と同様に処理し、標記化合物を得た。

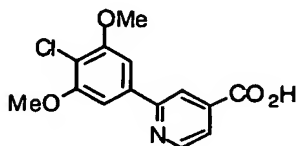
収量; 8.55 g (77%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (t, 3H,  $J=7$ ).

3 Hz), 4.03 (s, 6H), 4.45 (q, 2H,  $J=7.3$  Hz), 7.32 (s, 2H), 7.80 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 8.27 (s, 1H), 8.83 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz)

### 参考例 3 1

2-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) イソニコチン酸の合成:



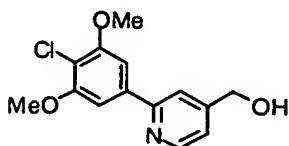
2-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) イソニコチン酸エチル (8.55 g) をエタノール (80 mL) に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム (100 mL) を加えた。混合物を加熱還流下 30 分間攪拌し、減圧下エタノールを留去し、溶液に 1 M 塩酸を加え中和した。析出した個体を酢酸エチル-THF (3:1) の混合溶媒に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、標記化合物を得た。

収量: 7.20 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 (s, 6H), 7.34 (s, 2H), 7.83 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz), 7.84 (s, 1H), 8.82 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz)

### 参考例 3 2

2-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) -4-ヒドロキシメチルピリジンの合成:



2-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) イソニコチン酸 (7.20 g) とトリエチルアミン (5.6 mL) を THF (70 mL) に溶解し、0℃で

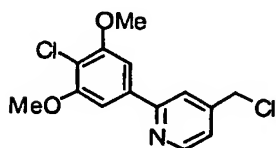
クロロ炭酸エチル（2.8 mL）を加えた。室温で1時間攪拌した後不溶物をろ去した。ろ液に水素化ホウ素ナトリウム（1.25 g）の水溶液（4 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1～15：1）で精製し、標記化合物を得た。

収量：4.10 g（60%）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$ ：4.01（s, 6H）, 4.76（s, 2H）, 7.20–7.35（m, 3H）, 7.78（s, 1H）, 8.62（s, 1H）

### 参考例 3 3

2-（4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル）-4-クロロメチルピリジンの合成：



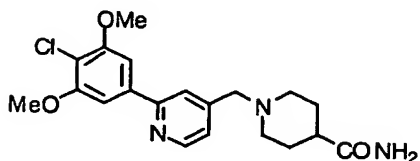
2-（4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル）-4-ヒドロキシメチルピリジン（4.10 g）をクロロホルム（20 mL）に溶解し、塩化チオニル（5.5 mL）を加えて70℃で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、標記化合物を得た。

収量：4.20 g（96%）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：4.02（s, 6H）, 4.63（s, 2H）, 7.26（s, 2H）, 7.29（d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ）, 7.72（s, 1H）, 8.69（d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ）

### 参考例 3 4

1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン-4-カルボキサミドの合成:



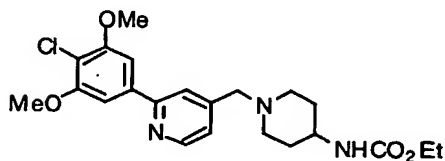
ピペリジン-4-カルボキサミド (301mg) と 2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-4-クロロメチルピリジン (600mg) とを製造例 2 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 743mg (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-1.90 (m, 4H), 2.07-2.25 (m, 3H), 2.94 (d, 2H,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.57 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.61 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例 35

1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-(エトキシカルボニルアミノ)ピペリジンの合成:



1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン-4-カルボキサミド (743mg) を参考例 20 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 887mg (100%)

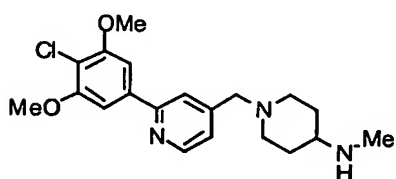
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.43-1.59 (m, 2H), 1.96 (d, 2H,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 2.19 (t, 2H,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 2.82 (d, 2H,  $J$



= 11.5 Hz), 3.56 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 4.10 (q, 2H, J=7.1 Hz), 7.26 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H, J=5.6 Hz, 1.0 Hz), 8.6 (dd, 1H, J=4.9 Hz, 0.5 Hz)

### 参考例 36

1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-メチルアミノピペリジンの合成:



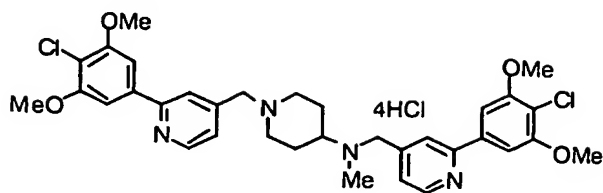
1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-(エトキシカルボニルアミノ)ピペリジン (887 mg) を参考例 21 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 195 mg (27%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35–1.49 (m, 2H), 1.89 (d, 2H, J=12.4 Hz), 2.11 (t, 2H, J=9.4 Hz), 2.38–2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.87 (d, 2H, J=10.7 Hz), 3.57 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 7.23–7.29 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J=4.9 Hz)

### 製造例 8

1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-[N-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-メチルアミノ]ピペリジン・4 塩酸塩の合成:



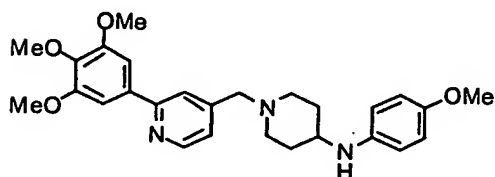
1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-メチルアミノピペリジン(195mg)と2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-4-クロロメチルピリジン(152mg)とを製造例2と同様に反応させ、得られた遊離塩基を4塩酸塩に変換して、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 300mg (75%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.90 (m, 4H), 2.06 (t, 2H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 2.26 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.97 (d, 2H,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 3.57 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.01 (s, 6H), 4.02 (s, 6H), 7.24-7.28 (m, 6H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.61 (d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 8.62 (d, 1H,  $J=5.4\text{Hz}$ )

### 参考例37

4-(p-アニシジン)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン(2.17g)をトルエン(40mL)に溶解し、p-アニシジン(900mg)とモレキュラーシーブス4A(6.0g)を加えて一夜還流した。モレキュラーシーブスをろ去し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をエタノ

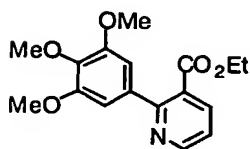
ール（40 mL）に溶解した。水素化ホウ素ナトリウム（276 mg）を加えて、室温で2時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、標記化合物を得た。

収量：1.56 g（55%）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：1.48（br, 2H）, 2.05（br, 2H）, 2.20（br, 2H）, 2.86（br, 2H）, 3.23（s, 1H）, 3.58（s, 2H）, 3.74（s, 3H）, 3.91（s, 3H）, 3.97（s, 6H）, 6.58（d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 6.77（d, 2H,  $J=9.0\text{ Hz}$ ）, 7.22（d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ）, 7.26（s, 2H）, 7.64（s, 1H）, 8.59（d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ）

### 参考例 38

2-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）ニコチン酸エチルの合成：



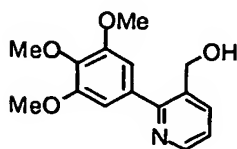
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸（694 mg）と2-クロロニコチン酸エチル（608 mg）を参考例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：799 mg（77%）

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：1.10（t, 3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ）, 3.89（s, 9H）, 4.19（q, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ）, 6.97（s, 2H）, 7.34（dd, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $4.8\text{ Hz}$ ）, 8.06（dd, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $1.7\text{ Hz}$ ）, 8.75（dd, 1H,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $1.7\text{ Hz}$ ）.

## 参考例 39

3-ヒドロキシメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



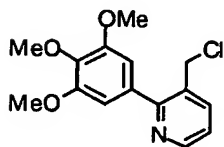
2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチル (468 mg) を参考例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 293 mg (72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 4.8 Hz), 7.92 (dd, 1H,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 1.7 Hz), 8.62 (dd, 1H,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1.7 Hz).

## 参考例 40

3-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



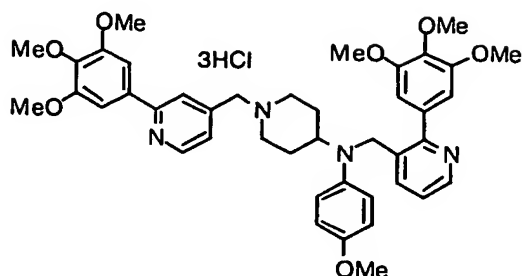
3-ヒドロキシメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (293 mg) を参考例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 311 mg (100%)

## 製造例 9

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸

塩の合成：



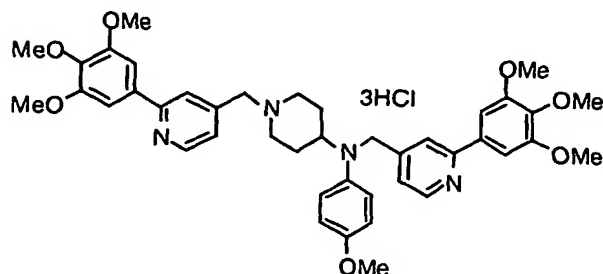
4-(p-アニシジノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(139mg)と3-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(114mg)とをアセトニトリル(5mL)に溶解し、炭酸カリウム(83mg)とヨウ化カリウム(63mg)を加えて70℃で一夜攪拌した。混合物を減圧濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エーテル：メタノール=20：1)で精製し、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量：16mg(8%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 2H), 1.77 (br, 2H), 2.09 (br, 2H), 2.93 (br, 2H), 3.45 (br, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.34 (s, 2H), 6.65 (d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.71 (s, 2H), 6.74 (d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.16–7.19 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (d, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 8.50 (br, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

製造例10

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



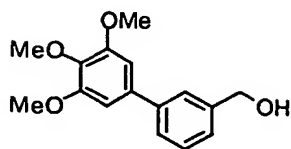
4-(p-アニシジノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (1.56 g) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (1.08 g) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 1.17 g (40%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68–1.97 (m, 4H), 2.09–2.23 (m, 2H), 2.98 (br, 2H), 3.54–3.66 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.74 (d, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 6.79 (d, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.15 (s, 2H), 7.16–7.21 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.54 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 参考例 41

3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコールの合成:



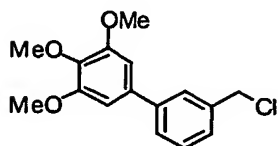
3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチル (5.09 g) を参考例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 4.25 g (97%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.87 (t, 1H,  $J=6.0$  Hz), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.76 (d, 1H,  $J=5.6$  Hz), 6.77 (s, 2H), 7.34 (d, 1H,  $J=7.4$  Hz), 7.42 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.48 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.55 (s, 1H).

#### 参考例42

3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリドの合成:



3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコール (1.21 g) を参考例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

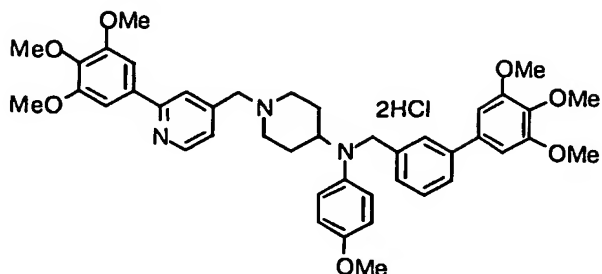
収量: 893 mg (69%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.62 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.33 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.39 (t, 1H,  $J=7.7$  Hz), 7.48 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.54 (s, 1H).

#### 製造例11

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェ

ニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2 塩酸塩の合成:



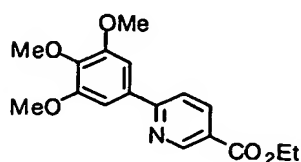
4-(p-アニシジノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(139mg)と3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド(114mg)とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 52mg (22%),

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77-1.92 (m, 5H), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.74-6.83 (m, 4H), 7.20 (d, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.23 (s, 2H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.33 (t, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.38 (d, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.43 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例43

6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチルの合成:





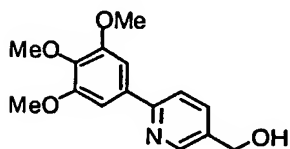
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (1.16 g) と 6-クロロニコチン酸エチル (1.02 g) とを参考例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 1.42 g (82%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.44 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 7.32 (s, 2H), 7.76 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 8.33 (dd, 1H,  $J=8.2$  Hz, 2.2 Hz), 9.26 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz).

#### 参考例 44

5-ヒドロキシメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



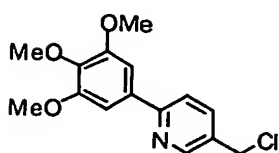
6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチル (658 mg) を参考例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 482 mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.76 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.68 (d, 1H,  $J=7.4$  Hz), 7.78 (dd, 1H,  $J=7.4$  Hz, 2.3 Hz), 8.63 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz).

#### 参考例 45

5-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:

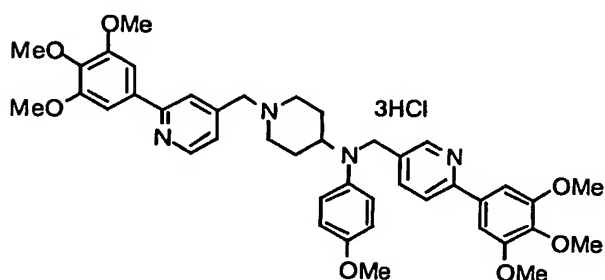


5-ヒドロキシメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (685 mg) を参考例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 717 mg (100%)

#### 製造例12

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-(p-アニシジノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (139 mg) と5-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (114 mg) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

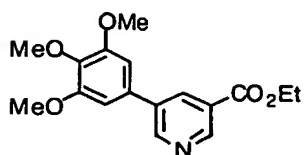
収量: 13 mg (5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76 (br, 2H), 1.88 (br, 2H), 2.14 (br, 2H), 2.97 (br, 2H), 3.51 (br, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6

H), 3.96 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.78 (br, 4H), 7.20 (br, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.57–7.70 (m, 3H), 8.58–8.60 (m, 2H)

#### 参考例 46

5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチルの合成:



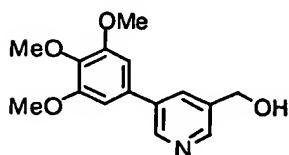
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (6.36 g) と 5-ブロモニコチン酸エチル (6.90 g) とを参考例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 7.19 g (76%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.46 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz), 6.79 (s, 2H), 8.44 (t, 1H,  $J=2.1$  Hz), 8.96 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 9.18 (d, 1H,  $J=1.8$  Hz).

#### 参考例 47

3-ヒドロキシメチル-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



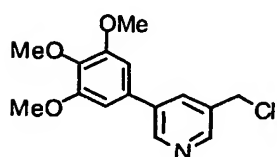
5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチル (7.19 g) を参考例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 3.83 g (61%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.39 (br, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.89 (t, 1H,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 8.47 (d, 1H,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.63 (d, 1H,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

#### 参考例 48

3-クロロメチルー5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



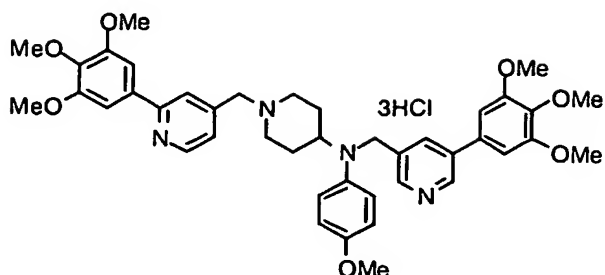
3-ヒドロキシメチルー5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (2.85 g) を参考例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.97 g (65%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.67 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.87 (t, 1H,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.76 (d, 1H,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

#### 製造例 13

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



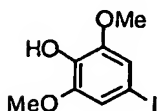
4-(p-アニシジノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(139mg)と3-クロロメチル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(114mg)とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 14mg (5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73-1.75 (m, 2H), 1.88 (d, 2H,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 2.13 (t, 2H,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 2.96 (d, 2H,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 3.50 (br, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.96 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.76 (d, 2H,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.80 (d, 2H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 1H,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.22 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 8.62 (s, 1H)

#### 参考例49

4-ヨード-2,6-ジメトキシフェノールの合成:



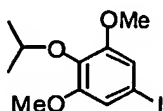
5-ヨード-1,2,3-トリメトキシベンゼン(3.2g)の1,2-ジク

クロロエタン（40 mL）に溶解し、塩化アルミニウム（1.6 g）を加えた。混合物を60℃で4時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に1 M水酸化ナトリウム溶液を加え、エーテルで洗浄した。続いて水層を酸性としクロロホルムで抽出し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮をし、標記化合物を白色結晶性粉末として得た。

収量：1.0 g（31%）

#### 参考例 50

5-ヨード-2-イソプロポキシ-1,3-ジメトキシベンゼンの合成：

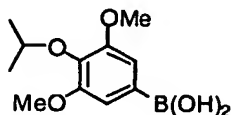


4-ヨード-2,6-ジメトキシフェノール（1.0 g）と炭酸カリウム（98 mg）とをDMF（10 mL）に懸濁し、2-ヨードプロパン（507 mL）を加えた。混合物を60℃にて3時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルと水を加え有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、標記化合物を得た。

収量：788 mg（72%）

#### 参考例 51

4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニルボロン酸の合成：



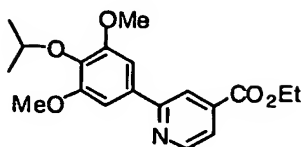
5-ヨード-2-イソプロポキシ-1,3-ジメトキシベンゼン（2.25 g）を参考例29と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：1.23 g（74%）

#### 参考例 52

2-（4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル）イソニコチン酸エチ

ルの合成：



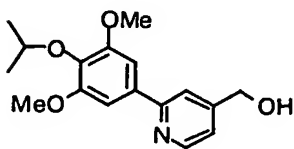
4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニルボロン酸 (1.23 g) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (0.95 g) とを参考例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量；1.57 g (89%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.33 (d, 6H,  $J=4.9$  Hz), 1.44 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz), 3.95 (s, 6H), 4.42–4.49 (m, 3H), 7.29 (s, 2H), 7.75 (dd, 1H,  $J=4.9$  Hz, 1.4 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.80 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz)

#### 参考例53

4-ヒドロキシメチル-2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジンの合成：



水素化リチウムアルミニウム (190 mg) を THF (20 mL) に懸濁し、氷冷下アルゴン雰囲気下で 2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)イソニコチン酸エチル (1.57 g) の THF (30 mL) の溶液を滴下した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1、続いてクロロホルム：メタノール = 15 : 1) で精製し、標記

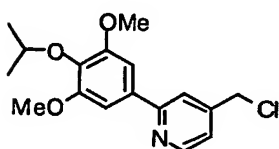
化合物を得た。

収量：1.31 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (d, 6H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.93 (s, 6H), 4.45 (quint, 1H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.81 (s, 2H), 7.20 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.23 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.62 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 参考例 5 4

4-クロロメチル-2-(3,5-ジメトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ピリジンの合成:



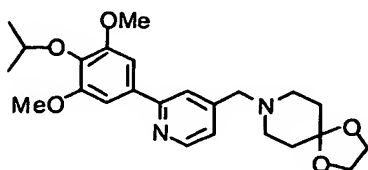
4-ヒドロキシメチル-2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン (1.49 g) を参考例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：1.33 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (d, 6H,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.94 (s, 6H), 4.45 (quint, 1H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.61 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 8.66 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 参考例 5 5

1-[[2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン エチレン ケタールの合成:





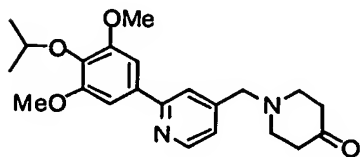
4-クロロメチル-2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン(643mg)と4-ピペリドンエチレンケタール(287mg)とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 818mg (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (d, 6H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.78 (t, 4H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 2.57 (br, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 4.44 (quint, 1H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 7.21 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.23 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例56

1-[[2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドンの合成:



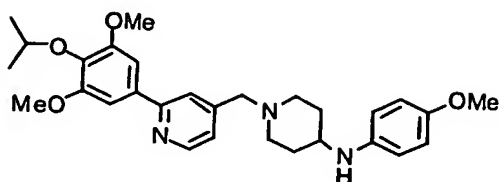
1-[[2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドンエチレンケタール(818mg)を参考例23と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 717mg (98%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (d, 6H,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.50 (t, 4H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.81 (t, 4H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.69 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 4.45 (quint, 1H,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.63 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例57

4-(p-アニシジン)-1-[[2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



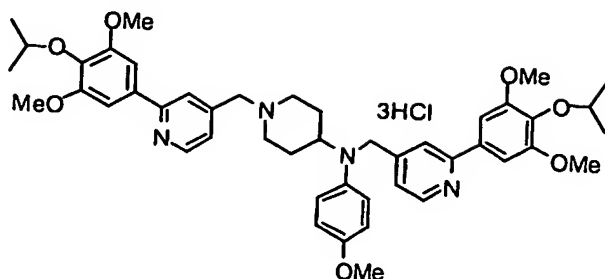
1-[[2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン(350mg)とp-アニシジン(123mg)を参考例37と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 307mg (69%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (d, 6H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.46-1.52 (m, 2H), 2.00-2.24 (m, 2H), 2.22 (t, 2H,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 2.86 (d, 2H,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.40 (quint, 1H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.58 (d, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.78 (d, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 製造例14

1-[[2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-[N-[[2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



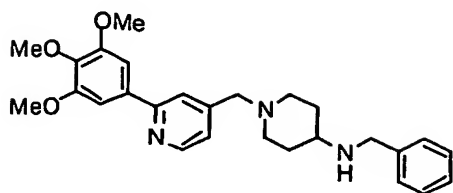
4-(p-アニシジノ)-1-[[2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(307mg)と4-クロロメチル-2-(4-イソプロポキシ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン(201mg)とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩に変換して、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量：230mg(46%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (d, 6H,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 1.32 (d, 6H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.70-1.92 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.39-4.49 (m, 4H), 6.73 (d, 2H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.78 (d, 2H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.14 (s, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.53 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.58 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例58

4-ベンジルアミノ-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



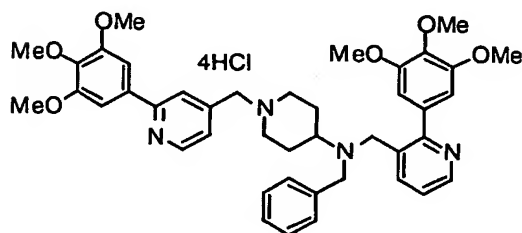
1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン(1.40g)とベンジルアミン(0.51g)を参考例37と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.20g (68%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40-1.60 (m, 2H), 1.88-2.09 (m, 5H), 2.54 (br, 1H), 2.82-2.85 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.18-7.31 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 製造例15

4-[N-ベンジル-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・4塩酸塩の合成:



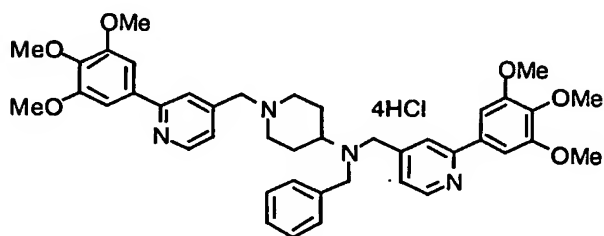
4-ベンジルアミノ-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(134mg)と3-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(114mg)とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を4塩酸塩とすることにより標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 43mg (17%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63 (br, 4H), 1.87 (br, 2H), 2.39 (br, 1H), 2.88 (br, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 6.60 (s, 2H), 7.17 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.22–7.29 (m, 8H), 7.56 (s, 1H), 8.02 (d, 1H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (d, 1H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 製造例 16

4- [N-ベンジル-N- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・4 塩酸塩の合成:



4-ベンジルアミノ-1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (230 mg) と 4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (158 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、得られた遊離塩基を 4 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

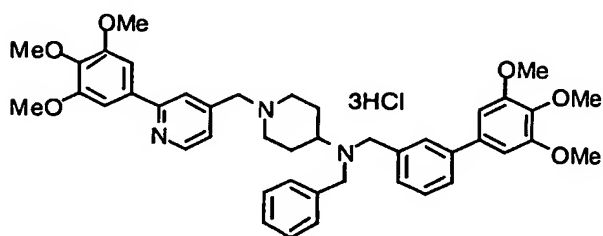
収量: 172 mg (47%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69–1.85 (m, 4H), 1.93–1.99 (m, 2H), 2.56 (br, 1H), 2.93–3.00 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 6H)

H), 3.96 (s, 6H), 7.18–7.32 (m, 9H), 7.38 (d, 2H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.59 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.56 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.60 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 製造例 17

4- [N-ベンジル-N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-ベンジルアミノ-1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (134mg) と3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

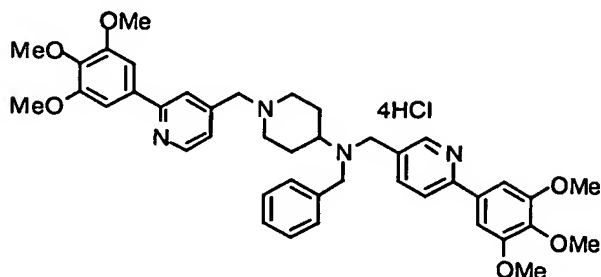
収量: 47mg (18%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.86 (m, 4H), 1.96 (br, 2H), 2.59 (br, 1H), 2.94 (br, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 6.75 (s, 2H), 7.18–7.30 (m, 6H), 7.35–7.40 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 製造例 18

4- [N-ベンジル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリ

ジン-5-イル] メチル] アミノ] -1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・4 塩酸塩の合成:



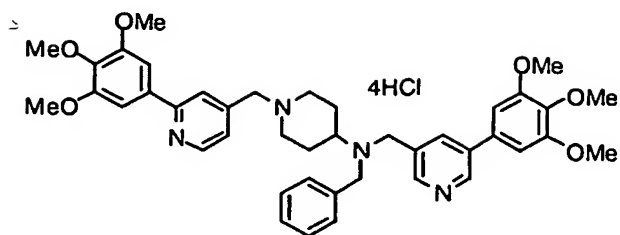
4-ベンジルアミノ-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (134mg) と5-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を4塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 44mg (17%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.81 (br, 4H), 1.96 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 2.96 (br, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 7.19-7.32 (m, 8H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.61 (d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.63 (s, 1H)

#### 製造例19

4-[N-ベンジル-N-[[5-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] メチル] アミノ] -1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・4 塩酸塩の合成:



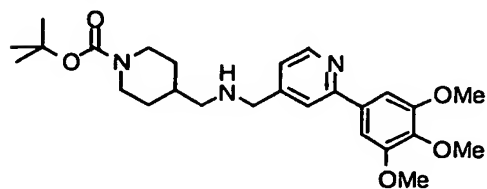
4-ベンジルアミノ-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(134mg)と3-クロロメチル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(114mg)とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を4塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量：26mg(10%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.83 (br, 4H), 1.97 (br, 2H), 2.58 (br, 1H), 2.95 (br, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 6.74 (s, 2H), 7.19-7.30 (m, 6H), 7.36 (d, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.60 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.64 (s, 1H)

#### 参考例59

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノメチル]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-アミノメチルピペリジン(20



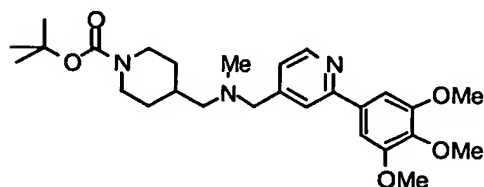
0 mg) と 4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (183 mg) とを製造例 2 と同様に反応させ、標記化合物を黄色油状物として得た。

収量: 264 mg (90%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12–1.27 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.60 (br, 1H), 1.74 (d, 2H,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.54 (d, 2H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.69 (br, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.03–4.14 (m, 2H), 7.20 (d, 1H,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.60 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 参考例 60

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-メチル-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノメチル]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノメチル]ピペリジン (264 mg) を参考例 11 と同様に処理し、標記化合物を黄色油状物として得た。

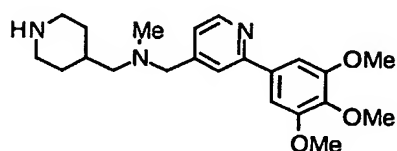
収量: 157 mg (58%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00–1.09 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.65–1.70 (m, 1H), 1.79 (d, 2H,  $J=12.7\text{ Hz}$ ), 2.21 (d, 2H,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.23

(s, 3H), 2.69 (br, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.07–4.13 (m, 2H), 7.20 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz)

#### 参考例 61

4-[N-メチル-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノメチル]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-メチル-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノメチル]ピペリジン (152 mg) を参考例 12 と同様に処理し、標記化合物を黄色結晶として得た。

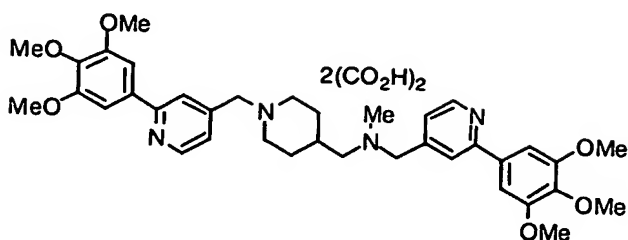
収量: 105 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00–1.10 (m, 2H), 1.60–1.68 (m, 1H), 1.80 (d, 2H,  $J=12.5$  Hz), 2.03 (br, 1H), 2.20 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 2.21 (s, 3H), 2.58 (dt, 2H,  $J=12.1$  Hz, 2.1 Hz), 3.05 (d, 2H,  $J=12.1$  Hz), 3.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.20 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 7.24 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J=5.9$  Hz)

#### 製造例 20

4-[N-メチル-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノメチル]-1-[[2-(3,4,5-トリメト

キシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2シュウ酸塩の合成  
:



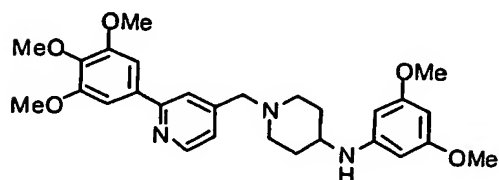
4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノメチル] ・ピペリジン (96 mg) と4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (73 mg) とを製造例2と同様に反応させ、次いで2シュウ酸塩とすることにより標記化合物を無色粉末として得た。

収量: 109 mg (40%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 遊離塩基として測定、CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19-1.27 (m, 2H), 1.56 (br, 1H), 1.81 (d, 2H, J=11.1 Hz), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.23 (s, 5H), 2.88 (d, 2H, J=11.1 Hz), 3.53 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 7.20 (br, 2H), 7.23 (s, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.58 (d, 2H, J=4.9 Hz)

#### 参考例62

4- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジンの合成:



1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メ

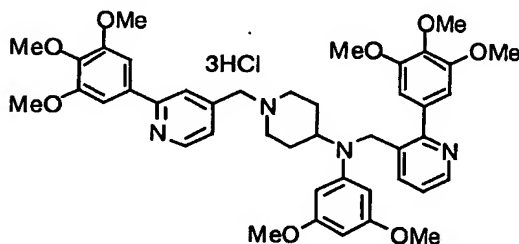
チル] -4-ピペリドン (1.40 g) と 3,5-ジメトキシアニリン (722 mg) を参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 800 mg (41%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40–1.90 (m, 2H), 1.95–2.50 (m, 4H), 2.93 (br, 2H), 3.31 (br, 1H), 3.65 (br, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 5.76 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.20–7.35 (m, 3H), 7.73 (br, 1H), 8.60 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 製造例 21

4-[N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (148 mg) と 3-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (114 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、得られた遊離塩基を 3 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

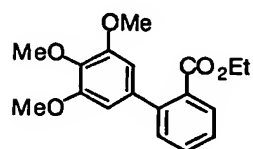
収量: 29 mg (11%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–1.63 (m, 2H), 1.79 (d, 2H,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 2.13

(t, 2H,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 2.94 (d, 2H,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 3.54 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.78–3.84 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.09–7.24 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 7.71 (d, 1H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.51 (dd, 1H,  $J=4.7\text{ Hz}$ ,  $1.6\text{ Hz}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 参考例 6 3

2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸エチルの合成:



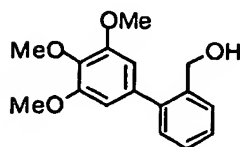
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (639 mg) と 2-プロモ安息香酸エチル (479 mg) とを参考例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 655 mg (69%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (t, 3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.86 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (q, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.54 (s, 2H), 7.40–7.42 (m, 2H), 7.51 (t, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (d, 1H,  $J=6.8\text{ Hz}$ )

#### 参考例 6 4

2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルアルコールの合成:



2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸エチル (655 mg) を

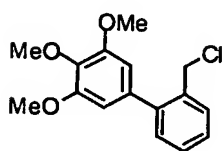
参考例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：630mg (100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.85 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.26–7.39 (m, 3H), 7.53 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

#### 参考例 65

2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリドの合成:



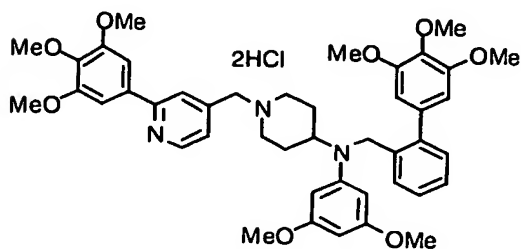
2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルアルコール (630mg) を参考例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：615mg (100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.50–7.52 (m, 1H).

#### 製造例 22

4-[N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



4-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリ

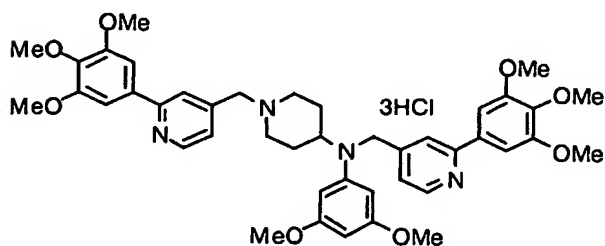
リメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (148mg) と 2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114mg) を製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 20mg (8%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-1.90 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.92 (br, 2H), 3.52 (br, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.31 (s, 2H), 5.85 (br, 3H), 6.52 (s, 2H), 7.05-7.27 (m, 6H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)

### 製造例23

4-[N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



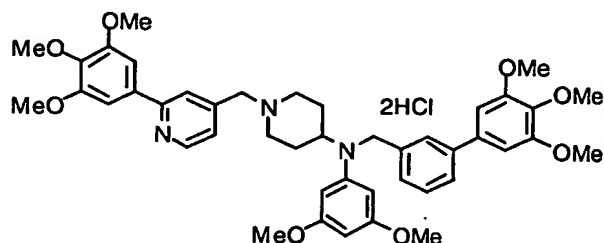
4-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (148mg) と 4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量：40 mg (18%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68–1.90 (m, 4H), 2.12–2.22 (m, 2H), 2.94–3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.81–3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 5.89–5.94 (m, 3H), 7.14 (d, 1H,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.16 (s, 2H), 7.20 (d, 1H,  $J=3.7\text{ Hz}$ ), 7.22 (s, 2H), 7.54–7.60 (m, 2H), 8.55 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 製造例 24

4-[N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



4-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (148 mg) と 3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド (114 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、得られた遊離塩基を 2 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量：41 mg (16%)

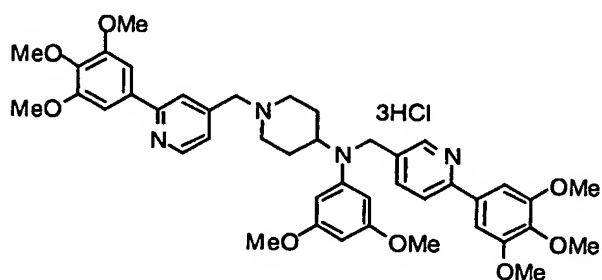
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78–1.88 (m, 4H), 2.16 (t, 2H,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 2.96



(d, 2H,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 3.56 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.73–3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.19–7.26 (m, 4H), 7.31–7.39 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

### 製造例 25

4-[N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (148mg) と5-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

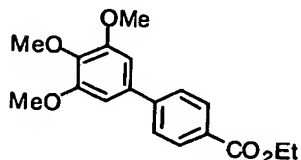
収量: 23mg (10%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64 (br, 2H), 1.82 (br, 2H), 2.10 (br, 2H), 2.94 (br, 2H), 3.48–3.60 (m, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90

(s, 6H), 4.46 (s, 2H), 5.85 (br, 3H), 7.05–7.24 (m, 6H), 7.53–7.54 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.54 (br, 1H)

#### 参考例 6 6

4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチルの合成:



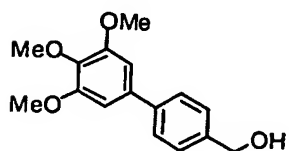
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (2.01 g) と 4-ブロモ安息香酸エチル (2.29 g) とを参考例 1 と同様に縮合させ、標記化合物を得た。

収量: 2.99 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.38 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 6.81 (s, 2H), 7.62 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 8.10 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz).

#### 参考例 6 7

4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコールの合成:

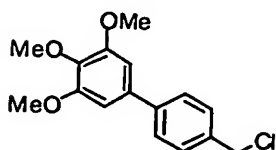


4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチル (2.99 g) を参考例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.83 g (71%)

#### 参考例 6 8

4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリドの合成:



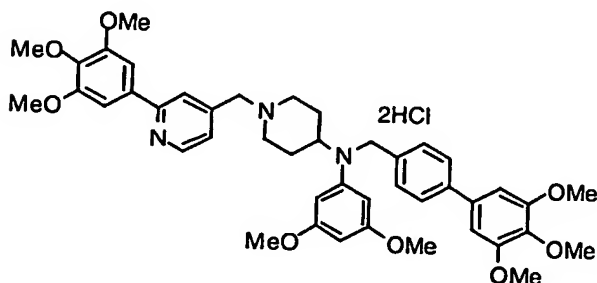
4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルアルコール (1. 83 g) を参考例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1. 65 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 90 (s, 3H), 3. 93 (s, 6H), 4. 65 (s, 2H), 6. 77 (s, 2H), 7. 46 (d, 2H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7. 55 (d, 2H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

#### 製造例 26

4-[N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2 塩酸塩の合成:



4-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (148 mg) と 4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、得られた遊離塩基を 2 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

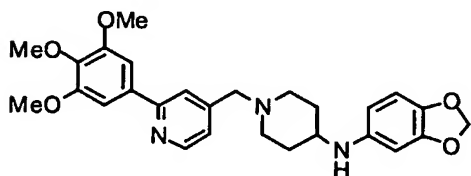
収量: 35 mg (14%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 80-1. 89 (m, 4H), 2. 17 (br, 2H), 2. 97 (d, 2H,  $J=$

10.5 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.77–3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.74 (s, 2H), 7.19–7.22 (m, 4H), 7.31 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 7.46 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 7.60 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz)

#### 参考例 69

4-(3,4-メチレンジオキシフェニルアミノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン (1.40 g) と 3,4-メチレンジオキシアニリン (646 mg) を参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

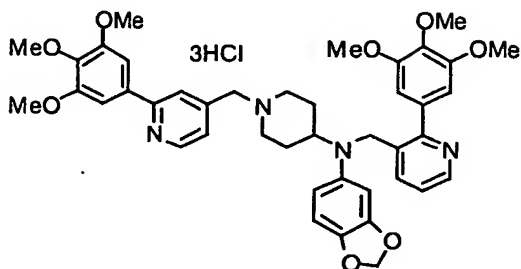
収量: 810 mg (43%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63 (br, 2H), 2.02–2.60 (m, 4H), 2.80–3.15 (m, 2H), 3.25 (br, 1H), 3.70 (br, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 5.83 (s, 2H), 6.02 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 6.22 (s, 1H), 6.61 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.18–7.28 (m, 3H), 7.64 (br, 1H), 8.60 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz)

#### 製造例 27

4-[N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-

ー (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・3 塩酸塩の合成:



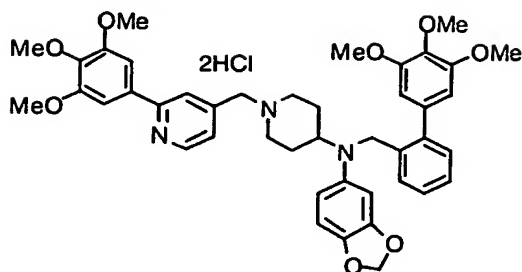
4- (3, 4-メチレンジオキシフェニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (119 mg) と3-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114 mg) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 30 mg (14%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45-2.25 (m, 6H), 2.90 (br, 2H), 3.40 (br, 1H), 3.55 (br, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 9H), 3.93 (s, 6H), 4.28 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.10 (br, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.58 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.67 (s, 2H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.52 (br, 1H), 7.75 (br, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.57 (br, 1H)

#### 製造例28

4- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -N- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2 塩酸塩の合成:



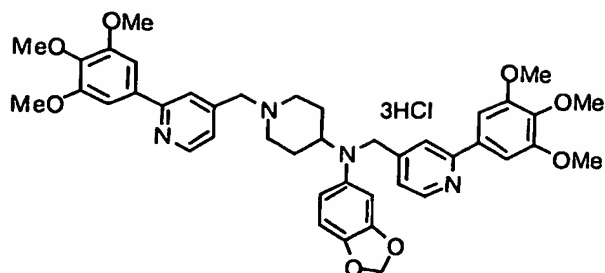
4- (3, 4-メチレンジオキシフェニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (119 mg) と2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114 mg) を製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 13 mg (6%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61 (br, 2H), 1.78 (br, 2H), 2.10 (br, 2H), 2.91 (br, 2H), 3.50-3.54 (m, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 4.26 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.12 (d, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 6.32 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.62 (d, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.17-7.26 (m, 6H), 7.42 (br, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 製造例29

4- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・3塩酸塩の合成:



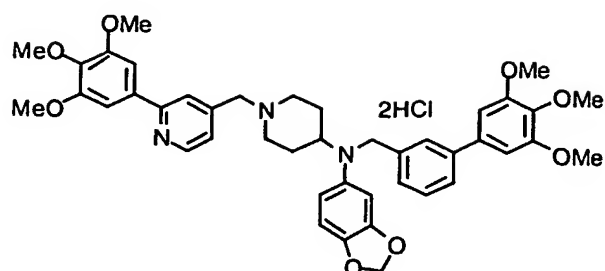
4- (3, 4-メチレンジオキシフェニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (119 mg) と4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114 mg) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 52 mg (25%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 - 1.95 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 3.00 (br, 2H), 3.58 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.17 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.39 (s, 1H), 6.62 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.12-7.13 (m, 3H), 7.18 (d, 1H,  $J=4.1\text{ Hz}$ ), 7.23 (br, 2H), 7.54 (br, 2H), 8.51 (br, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.57 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

### 製造例30

4- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2塩酸塩の合成:



4- (3, 4-メチレンジオキシフェニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (119 mg) と3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114 mg) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

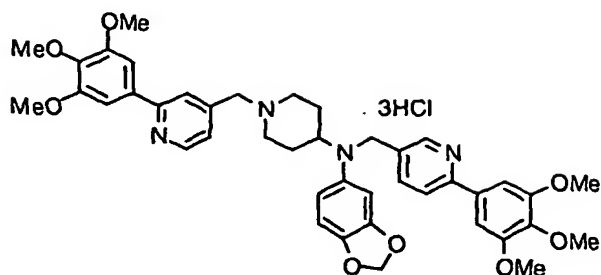
収量: 58 mg (29%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.97 (m, 4H), 2.15 (br, 2H), 3.00 (br, 2H), 3.58 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 9H), 3.94 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.21 (br, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.62 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.69 (s, 2H), 7.18 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.22-7.39 (m, 6H), 7.60 (br, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ).

### 製造例31

4- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-5-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・3塩酸塩の合成:





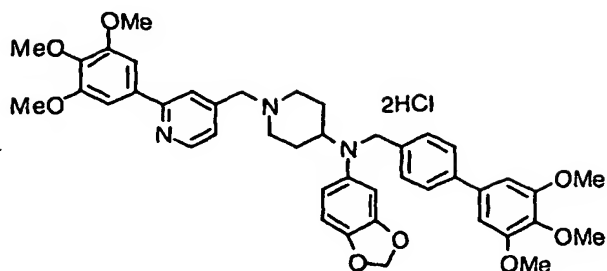
4- (3, 4-メチレンジオキシフェニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (119 mg) と5-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114 mg) とを製造例9と同様に反応させ、得られた遊離塩基を3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 69 mg (27%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71-1.88 (m, 4H), 2.14 (d, 2H,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 2.97 (d, 2H,  $J=11.5\text{ Hz}$ ), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.12 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.24 (dd, 1H,  $J=8.5\text{ Hz}$ ,  $2.5\text{ Hz}$ ), 6.45 (d, 1H,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.64 (d, 1H,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.58-7.65 (m, 3H), 8.57 (d, 1H,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

### 製造例32

4- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -N- [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2塩酸塩の合成:



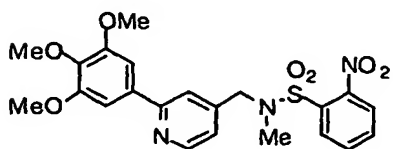
4- (3, 4-メチレンジオキシフェニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (119 mg) と 4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、得られた遊離塩基を 2 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 29 mg (14%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62 - 2.00 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 2.99 (br, 2H), 3.58 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.19 (d, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 6.39 (s, 1H), 6.63 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.72 (s, 2H), 7.18 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.23 (s, 2H), 7.29 (d, 2H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (d, 2H,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.60 (br, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 参考例 70

4- [N-メチル-N- [ (2-ニトロベンゼン) スルホニル] アミノメチル] -2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジンの合成

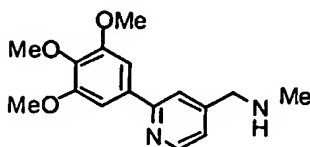


4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (232 mg)、N-メチル-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (171 mg) と炭酸カリウム (138 mg) とをアセトニトリル (10 mL) に懸濁し、室温で一夜攪拌した。混合物を減圧濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮により標記化合物を得た。

収量 362 mg (97%)

#### 参考例 7 1

4-(メチルアミノメチル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



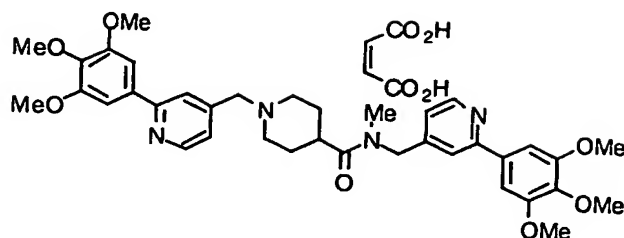
4-[N-メチル-N-[(2-ニトロベンゼン)スルホニル]アミノメチル]-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (691 mg) と炭酸カリウム (203 mg) をアセトニトリル (20 mL) に懸濁し、チオフェノール (228  $\mu$ L) を加えた。混合物を 50℃ にて一夜攪拌し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1~10:1) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 356 mg (84%)

#### 製造例 3 3

4-[N-メチル-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノカルボニル]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・マレイン酸塩の

合成：



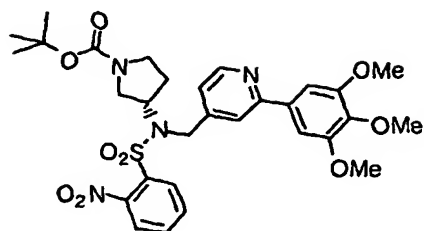
1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン-4-カルボン酸 (98mg) と 4-(N-メチルアミノメチル)-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (73mg) を製造例1と同様に処理し、標記化合物をマレイン酸塩として得た。

収量：145mg (75%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, マレイン酸塩として測定、 $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  :  
 1.89-1.97 (m, 4H), 2.75-2.96 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.27 (d, 2H,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 4.09 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.09 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.33 (s, 2H), 7.37 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.38 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 8.67 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ )

参考例72

(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[N-[(2-ニトロベンゼン)スルホニル]-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピロリジンの合成：

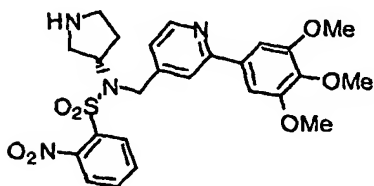


(3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-N-[[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-4-yl]methyl]pyrrolidine (72 mg) と4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (57 mg) とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を無色無定型晶として得た。

収量：103 mg (85%)

#### 参考例73

(3S)-3-[N-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピロリジンの合成：



(3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-[N-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピロリジン (103 mg) を参考例12と同様に処理し、標記化合物の黄色無定型晶を得た。

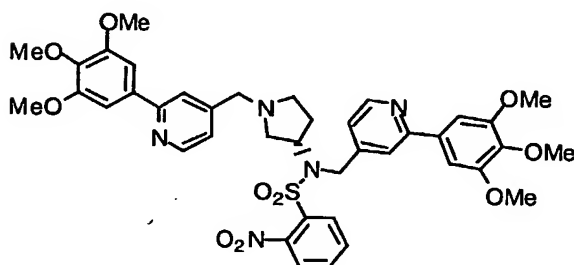
収量：72 mg (84%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66–1.75 (m, 1H), 2.03–2.05 (m, 1H), 2.78–2.85 (m, 2H), 3.00–3.10 (m, 2H), 3.39 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.59–4.67 (m, 1H), 4.70 (s, 2

H), 7.13–7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.52–7.64 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H,  $J=7.9\text{ Hz}$ ,  $1.1\text{ Hz}$ ), 8.52 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 参考例 7 4

(3S)–3–[N–[(2–ニトロベンゼン)スルホニル]–N–[[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)ピリジン–4–イル]メチル]アミノ]–1–[[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)ピリジン–4–イル]メチル]ピロリジンの合成:



(3S)–3–[N–[(2–ニトロベンゼン)スルホニル]–N–[[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)ピリジン–4–イル]メチル]アミノ]ピロリジン (72 mg) と 4–クロロメチル–2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)ピリジン (40 mg) とを製造例 2 と同様に反応させ、標記化合物を黄色無定型晶として得た。

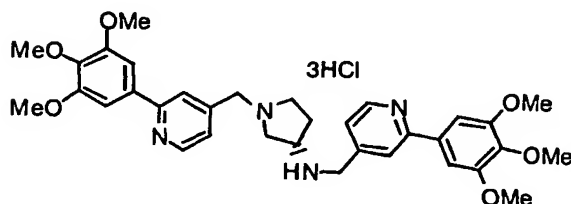
収量: 97 mg (91%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59 (br, 1H), 1.80–1.90 (m, 1H), 2.20–2.30 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H,  $J=10.5\text{ Hz}$ ,  $8.2\text{ Hz}$ ), 2.78 (dd, 1H,  $J=10.6\text{ Hz}$ ,  $3.2\text{ Hz}$ ), 2.87 (t, 1H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.50 (d, 1H,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 3.64 (d, 1H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.83 (d, 2H,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (d, 1H,  $J$

= 5.1 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 5.1 Hz)

#### 製造例 34

(3S) - 1 - [ [2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 - [ [2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチルアミノ] ピロリジン・3 塩酸塩の合成:



(3S) - 3 - [N - [ (2 - ニトロベンゼン) スルホニル] - N - [ [2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] アミノ] - 1 - [ [2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピロリジン (97 mg) を参考例 14 と同様に処理し、続いて常法により 3 塩酸塩へと変換して標記化合物の黄色粉末を得た。

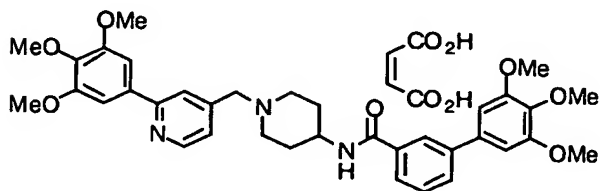
収量: 80 mg (89%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71 (br, 2H), 2.19 - 2.21 (m, 1H), 2.52 - 2.55 (m, 2H), 2.73 - 2.77 (m, 2H), 3.39 (br, 1H), 3.66 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.71 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.95 (s, 12H), 7.18 - 7.21 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 8.59 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 8.60 (d

, 1 H, J = 4. 3 H z) .

### 製造例 3 5

4- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイルアミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・マレイン酸塩の合成:



3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸 (69 mg) と4-アミノ-1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (114 mg) とを製造例1と同様に反応させ、次いでマレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

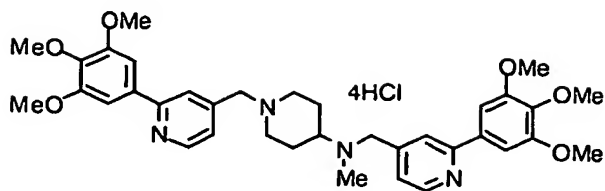
収量: 100 mg (56%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, マレイン酸塩として測定、 $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :  
 1. 85-2. 10 (m, 4H), 2. 77-2. 93 (m, 2H), 3. 20-3. 31 (m, 2H) 3. 77 (s, 3H), 3. 79 (s, 3H), 3. 89 (s, 6H), 3. 91 (s, 6H), 3. 98-4. 07 (m, 1H), 4. 13 (s, 2H), 6. 15 (s, 2H), 6. 94 (s, 2H), 7. 40-7. 52 (m, 4H), 7. 73-7. 80 (m, 2H), 8. 02-8. 10 (m, 3H), 8. 67-8. 68 (m, 1H)

### 製造例 3 6

4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・4塩酸塩の合成:





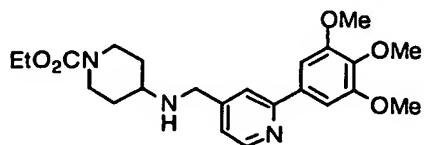
4-(メチルアミノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (2.67 g) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (2.12 g) とを製造例 2 と同様に反応させ、続いて 4 塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 2.55 g (46%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66–1.74 (m, 2H), 1.82 (d, 2H,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 2.04 (t, 2H,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 2.25 (s, 3H), 2.45–2.51 (m, 1H), 2.98 (d, 2H,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 3.55 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 7.21–7.23 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.60 (d, 1H,  $J=5.3\text{ Hz}$ )

#### 参考例 75

1-(エトキシカルボニル)-4-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチルアミノ]ピペリジンの合成:



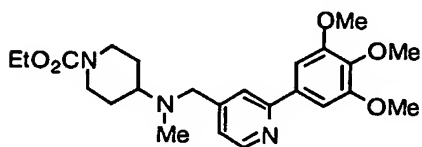
4-アミノ-1-(エトキシカルボニル)ピペリジン (341 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (300 mg) とを製造例 2 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：438mg (100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.27–1.34 (m, 2H), 1.60 (br, 1H), 1.90 (d, 2H,  $J=10.9\text{Hz}$ ), 2.67–2.72 (m, 1H), 2.87 (t, 2H,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 3.90 (s, 3H), 3.91 (br, 2H), 3.96 (s, 6H), 4.09 (br, 2H), 4.12 (q, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.21 (d, 1H,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 参考例 76

1-(エトキシカルボニル)-4-[N-メチル-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(エトキシカルボニル)-4-[[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチルアミノ]ピペリジン (438mg) を参考例 11と同様に処理し、標記化合物を黄色油状物として得た。

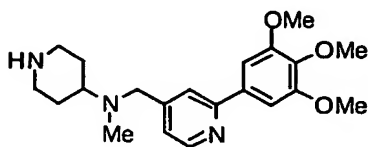
収量：235mg (52%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.42–1.57 (m, 2H), 1.82 (d, 2H,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 2.24 (s, 3H), 2.59–2.65 (m, 1H), 2.75 (t, 2H,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.13 (q, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.23 (br, 2H), 7.22 (dd, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $1.3\text{Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=4.5\text{Hz}$ )

z)

## 参考例 77

4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジンの合成:



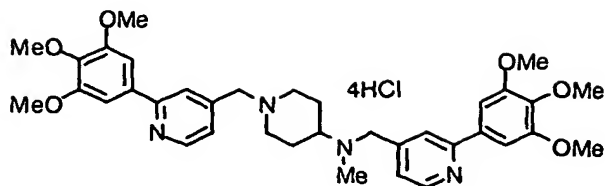
1- (エトキシカルボニル) - 4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (100 mg) をエタノール (2 mL) に溶解し、4 M 水酸化ナトリウム (8 mL) を加え 110℃ で一夜攪拌した。混合物をクロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精製し、標記化合物を黄色油状物として得た。

収量: 73 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-1.55 (m, 2H), 1.84 (d, 2H,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 1.99 (br, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 3H), 3.16 (d, 2H,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 3.65 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22 (d, 1H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

## 製造例 37

4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] - 1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・4 塩酸塩の合成:

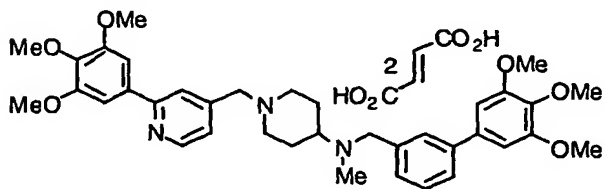


4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (73 mg) と4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (58 mg) とを製造例2と同様に反応させ、続いて4塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 126 mg (84%)

### 製造例38

4- [N-メチル-N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2フマル酸塩の合成:



4- (メチルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (111 mg) と3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (88 mg) とを製造例2と同様に反応させ、続いて2フマル酸塩とすることにより標記化合物を得た。

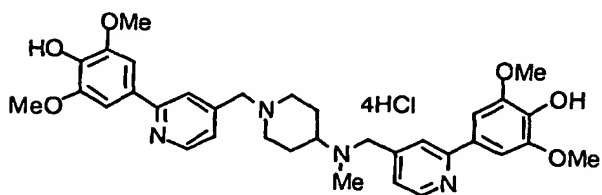
収量: 59 mg (23%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.77 (m, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.98 (d, 2H,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 3.56 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 6.79 (s, 2H), 7.22 (d, 1H,  $J=$

4. 9 Hz), 7. 28 (s, 2H), 7. 31 (d, 1H,  $J=7. 6$  Hz), 7. 38 (t, 1H,  $J=7. 4$  Hz), 7. 45 (d, 1H,  $J=7. 6$  Hz), 7. 51 (s, 1H), 7. 63 (s, 1H), 8. 60 (d, 1H,  $J=5. 1$  Hz)

### 製造例 39

1-[[2-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-[N-[[2-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-メチルアミノ]ピペリジン・4塩酸塩の合成:



4-[N-メチル-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (100mg) を塩化メチレン (5mL) に溶解し、0℃にてヨウ化トリメチルシラン (173  $\mu$ L) を加え、0℃にて2時間、さらに室温に戻し一晩攪拌した。0℃にて少量の水、酢酸エチル、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィシリカゲル (クロロホルム:アンモニア飽和メタノール=15:1) にて精製し、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

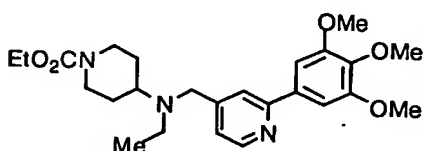
収量: 50mg (52.3%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 68-1. 89 (m, 4H), 2. 03-2. 12 (m, 2H), 2. 26 (s, 3H), 2. 48-2. 60 (m, 1H), 2. 98-3. 05 (m, 2H), 3. 57 (s, 2H), 3. 65 (s, 2H), 3. 94 (s, 6H), 3. 95

(s, 6H), 7.16–7.19 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.62–7.68 (m, 2H), 8.56 (d, 1H,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.58 (d, 1H,  $J=5.2\text{ Hz}$ )

#### 参考例 78

1-(エトキシカルボニル)-4-[N-エチル-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



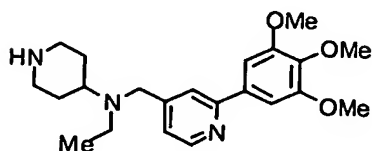
1-(エトキシカルボニル)-4-[[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチルアミノ]ピペリジン (400 mg) をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (13 mg) とヨウ化エチル (145 mg) を加えて封管中 80℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) で分離し、標記化合物を黄色油状物として得た。

収量: 242 mg (57%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (t, 3H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.25 (t, 3H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.43–1.52 (m, 2H), 1.79 (d, 2H,  $J=11.5\text{ Hz}$ ), 2.60 (q, 2H,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.66–2.76 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.12 (q, 2H,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.20 (br, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.26 (d, 1H,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 7.67 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

## 参考例 7 9

4- [N-エチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジンの合成:



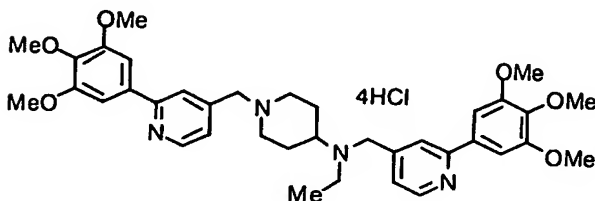
1- (エトキシカルボニル) -4- [N-エチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (242 mg) を参考例 7 7 と同様に処理し、標記化合物を黄色油状物として得た。

収量: 150 mg (74%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.70 (br, 1H), 1.79 (d, 2H,  $J=12.3$  Hz), 2.53-2.67 (m, 5H), 3.13 (d, 2H,  $J=11.9$  Hz), 3.71 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.27 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 7.68 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J=4.3$  Hz)

## 製造例 4 0

4- [N-エチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・4塩酸塩の合成:



4- [N-エチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリ

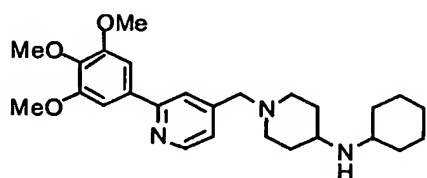
ジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (65mg) と4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (50mg) とを製造例2と同様に反応させ、続いて4塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 121mg (90%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.64–1.69 (m, 2H), 1.77 (d, 2H,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 2.01 (t, 2H,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 2.55–2.64 (m, 3H), 2.95 (d, 2H,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 3.53 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.97 (s, 12H), 7.20–7.27 (m, 6H), 7.60 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例80

4-(シクロヘキシルアミノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン (400mg) とシクロヘキシルアミン (134mg) とを参考例37と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 342mg (69%)

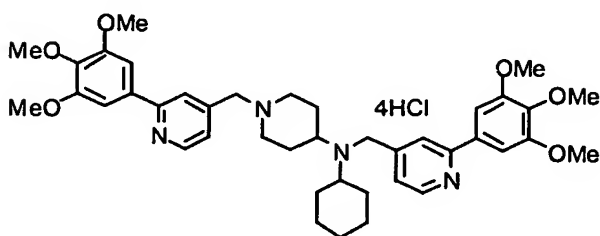
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05–1.30 (m, 6H), 1.38–1.52 (m, 2H), 1.53–1.80 (m, 3H), 1.87 (br, 4H), 2.07 (t, 2H,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 2.59 (br, 2H), 2.86 (br, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.90 (s,



3 H), 3. 97 (s, 6 H), 7. 19 (d, 1 H, J=4. 9 Hz), 7. 24 (s, 2 H), 7. 64 (s, 1 H), 8. 58 (d, 1 H, J=4. 9 Hz)

#### 製造例 4 1

4- [N-シクロヘキシル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・4 塩酸塩の合成:



4- (シクロヘキシルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (342 mg) と4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (252 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、次いで4 塩酸塩とすることにより、標記化合物を得た。

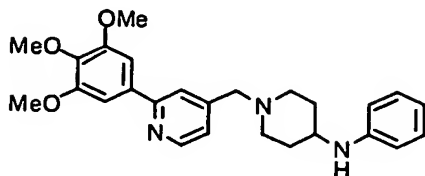
収量: 55 mg (8%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 00-1. 39 (m, 6 H), 1. 58-1. 88 (m, 8 H), 2. 07 (br, 2 H), 2. 61 (br, 2 H), 2. 96 (br, 2 H), 3. 57 (br, 2 H), 3. 85 (s, 2 H), 3. 90 (s, 3 H), 3. 91 (s, 3 H), 3. 97 (s, 12 H), 7. 19-7. 28 (m, 6 H), 7. 70 (br, 2 H), 8. 56 (d, 1 H, J=5. 1 Hz), 8. 60 (d, 1 H, J=5. 1 Hz)

#### 参考例 8 1

4-アニリノ-1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-

4-イル] メチル] ピペリジンの合成：



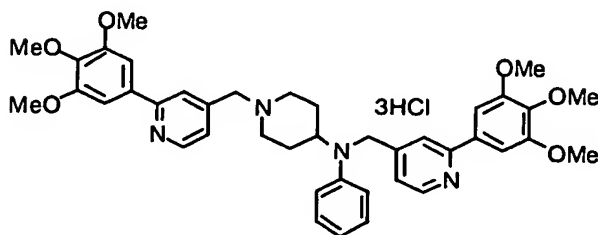
1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン (1.1 g) とアニリン (344 mg) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：1.09 g (81%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (br, 2H), 2.02–2.13 (m, 2H), 2.16–2.32 (m, 2H), 2.86 (br, 2H), 3.32 (br, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.57 (d, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 6.66 (t, 1H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.14 (t, 2H,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.20–7.24 (m, 5H), 7.65 (br, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 製造例 42

4-[N-フェニル-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成：



4-アニリノ-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (1.64 g) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (1.33 g) とを製造例 9 と同様



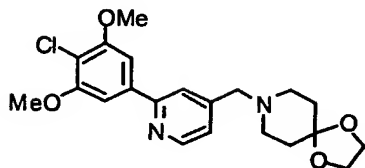
に反応させ、次いで3塩酸塩とすることにより、標記化合物を得た。

収量：635mg (20%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–2.00 (m, 4H), 2.10–2.35 (m, 2H), 2.99 (br, 2H), 3.58 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.66–6.78 (m, 3H), 7.13–7.28 (m, 8H), 7.54 (br, 2H), 8.52 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 参考例82

1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドンエチレンケタールの合成:



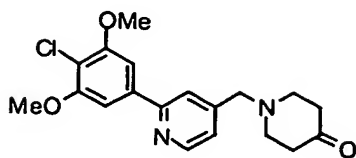
4-ピペリドンエチレンケタール (573mg) と2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-4-クロロメチルピリジン (1.19g) とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：1.67g (100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78 (t, 4H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.58 (br, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 4.02 (s, 6H), 7.25–7.29 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 参考例83

1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドンの合成:



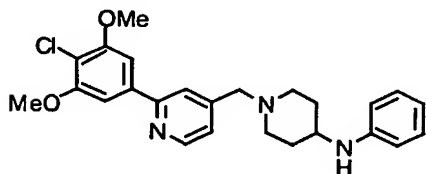
1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン エチレン ケタール (1.67 g) を参考例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.29 g (89%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (t, 4H,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 2.81 (t, 4H,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.71 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 7.26 (s, 2H), 7.33 (d, 1H,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 7.70 (s, 1H), 8.66 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 参考例 84

4-アニリノ-1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン (600 mg) とアニリン (0.18 mL) とを参考例 37 と同様に処理し、標記化合物を得た。

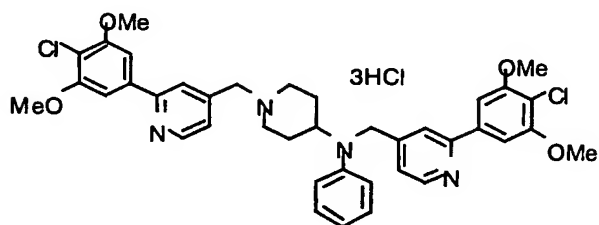
収量: 465 mg (63%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49-1.69 (m, 2H), 2.08 (d, 2H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.23 (t, 2H,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 2.87 (d, 2H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.34 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 6.60 (d, 2H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.69 (t, 1H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.10-7.20 (m, 2H)

), 7.20–7.30 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.62 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz)

#### 製造例 43

1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-[N-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-フェニルアミノ]-ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-アニリノ-1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (230 mg) と 2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-4-クロロメチルピリジン (157 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、次いで 3 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

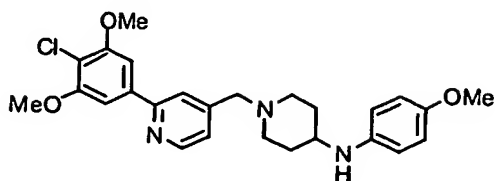
収量: 104 mg (24%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.85 (m, 4H); 2.20 (t, 2H,  $J = 2.3$  Hz), 3.00 (d, 2H,  $J = 1.3$  Hz), 3.59 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 4.00 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.65–6.78 (m, 3H), 7.16 (s, 2H), 7.18–7.28 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 8.57 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz)

#### 参考例 85

4-(p-アニシジノ)-1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェ

ニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジンの合成:



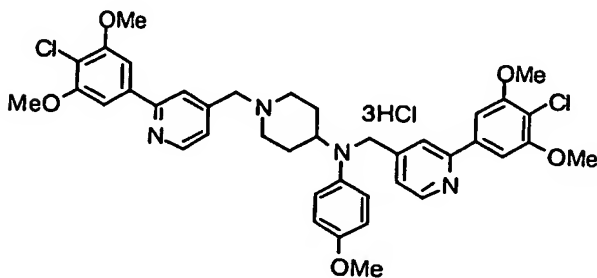
1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン (690mg) と p-アニシジン (283mg) とを参考例 37 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 646mg (72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45-1.55 (m, 2H), 2.05 (d, 2H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 2.20 (t, 2H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 2.87 (d, 2H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 3.20-3.35 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.02 (s, 6H), 6.58 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.77 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.62 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 製造例 44

1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-[N-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-(p-アニシジノ)-1-[[2-(4-クロロ-3,5-ジメトキシフ

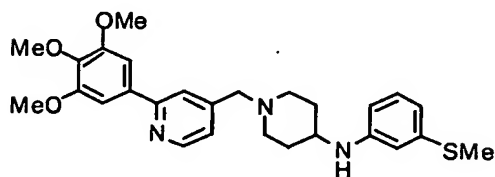
エニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (271mg) と 2-(4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-4-クロロメチルピリジン (173mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 324mg (67%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-1.90 (m, 4H), 2.16 (t, 2H,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 2.97 (d, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.00 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.74 (d, 2H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 6.79 (d, 2H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.16 (s, 2H), 7.20-7.29 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.56 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.60 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ )

#### 参考例86

4-(3-メチルチオアニリノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン (1.40g) と 3-メチルチオアニリン (655mg) とを参考例37と同様に処理し、標記化合物を得た。

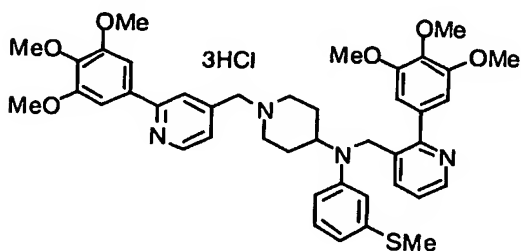
収量: 1.01g (54%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44-1.60 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.23 (br, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.88 (br, 2H), 3.30 (br, 1H), 3.59 (s,

2H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.35 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz), 6.47 (s, 1H), 6.55 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 7.05 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.20 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz), 7.24 (s, 2H), 7.68 (br, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz).

#### 製造例 45

4-[N-(3-メチルチオフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-(3-メチルチオアニリノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (143mg) と 3-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (114mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、次いで 3 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 45mg (18%)

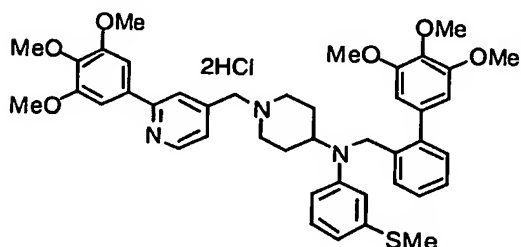
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58-1.71 (s, 2H), 1.79 (d, 2H,  $J=10.7$  Hz), 2.16 (t, 2H,  $J=11.2$  Hz), 2.38 (s, 3H), 2.96 (d, 2H,  $J=11.2$  Hz), 3.56 (s, 3H), 3.68-3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 9H), 3.96 (s, 9H), 4.42 (s, 2H), 6.45 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 6.52 (s,



1H), 6.61 (d, 1H,  $J=7.3$  Hz), 6.74 (s, 2H), 7.11 (t, 1H,  $J=8.1$  Hz), 7.15–7.26 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 8.53 (d, 1H,  $J=3.2$  Hz), 8.59 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz)

#### 製造例 46

4-[N-(3-メチルチオフェニル)-N-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



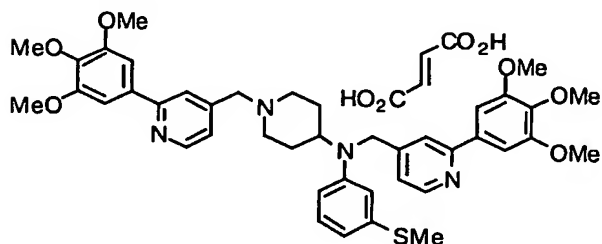
4-(3-メチルチオアニリノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (143mg) と 2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド (114mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、次いで 2 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 51mg (23%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56–1.73 (m, 2H), 1.78–1.87 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.91–2.98 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.70–3.80 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.35 (s, 2H), 6.47 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 6.53–6.62 (m, 5H), 7.09 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.18–7.40 (m, 6H), 7.54 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz)

## 製造例 47

4- [N- (3-メチルチオフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・フマル酸塩の合成:



4- (3-メチルチオアニリノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (143 mg) と4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114 mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いでフマル酸塩とすることにより、標記化合物を白色粉末として得た。

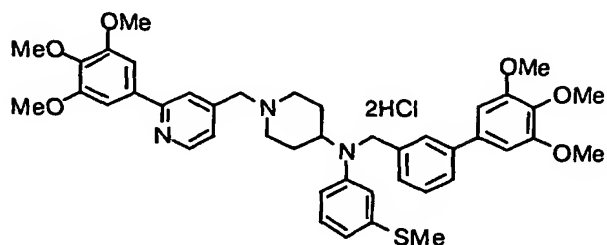
収量: 14 mg (5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76-1.86 (m, 5H), 2.17-2.23 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.97-3.00 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.47-6.50 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

## 製造例 48

4- [N- (3-メチルチオフェニル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシ

シフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2 塩酸塩の合成:



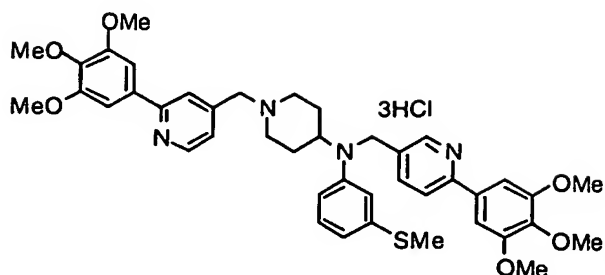
4-(3-メチルチオアニリノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (143 mg) と 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド (114 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、次いで 2 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 60 mg (24%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-1.91 (m, 4H), 2.18 (t, 2H,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.38 (s, 3H), 2.97 (d, 2H,  $J=10.9\text{ Hz}$ ), 3.58 (s, 2H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.52 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.59 (d, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.65 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.10 (t, 2H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.19-7.25 (m, 4H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ )

#### 製造例 49

4-[N-(3-メチルチオフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3 塩酸塩の合成:



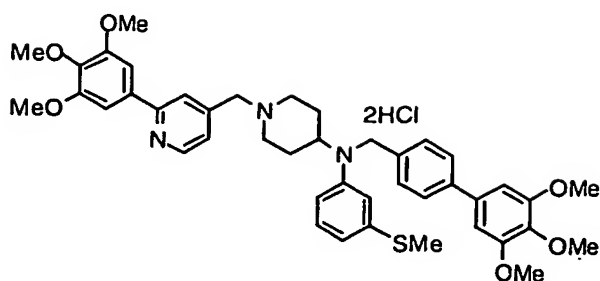
4- (3-メチルチオアニリノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (143mg) と5-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 22mg (9%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-2.05 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.05 (br, 2H), 3.50-3.70 (br, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.49 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.62 (br, 2H), 7.09 (t, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.18-7.30 (m, 6H), 7.58 (s, 2H), 8.54 (br, 1H), 8.60 (br, 1H)

#### 製造例50

4- [N- (3-メチルチオフェニル) -N- [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2塩酸塩の合成:



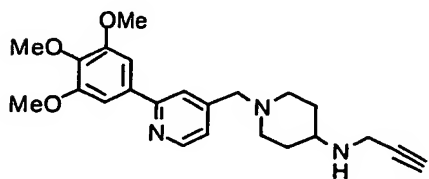
4-(3-メチルチオアニリノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(143mg)と4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド(114mg)とを製造例9と同様に反応させ、次いで2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 57mg (22%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58-1.83 (m, 4H), 2.20 (t, 2H,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 2.39 (s, 3H), 2.98 (d, 2H,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 3.58 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.51 (dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.60 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.64 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.10 (t, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.47 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ )

#### 参考例87

4-プロパギルアミノ-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



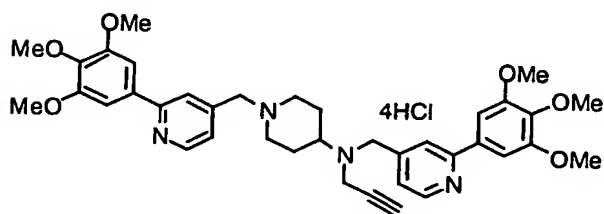
1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン(400mg)とプロパギルアミン(80mg)とを参考例25と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 227mg (63%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38-1.51 (m, 2H), 1.83-1.86 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.74 (br, 1H), 2.83-2.87 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.19 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.24 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 製造例51

4-[N-プロパギル-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・4塩酸塩の合成:



4-プロパギルアミノ-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(227mg)と4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン(226mg)とを製造例9と同様に反応させ、次いで4塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

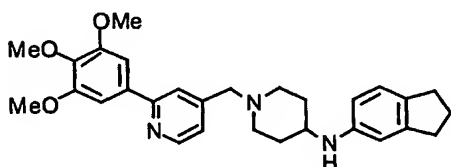
収量: 128mg (23%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48-2.40 (m, 7H), 2.72 (br, 1H), 3.02 (br, 2H),

3. 39 (s, 2H), 3. 64 (br, 2H), 3. 84 (s, 2H), 3. 91 (s, 6H), 3. 98 (s, 6H), 3. 99 (s, 6H), 7. 22–7. 29 (m, 6H), 7. 66 (br, 2), 8. 60 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz), 8. 62 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz)

#### 参考例 88

4-(5-インダニルアミノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



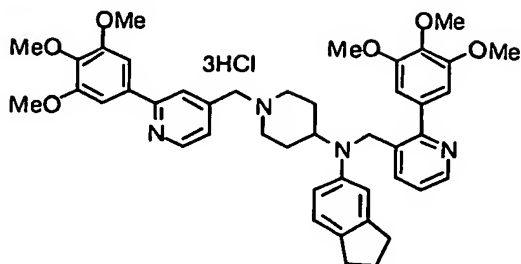
1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン (1. 40 g) と 5-アミノインダン (680 mg) とを参考例 37 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1. 22 g (59%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 40–1. 57 (m, 2H), 2. 00–2. 15 (m, 5H), 2. 19–2. 25 (m, 2H), 2. 77–2. 93 (m, 6H), 3. 30 (br, 1H), 3. 58 (s, 2H), 3. 91 (s, 3H), 3. 97 (s, 6H), 6. 41 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6. 52 (s, 1H), 7. 01 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7. 21–7. 26 (m, 3H), 7. 64 (s, 1H), 8. 60 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz)

#### 製造例 52

4-[N-(インダン-5-イル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4- (5-インダニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (142mg) と3-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

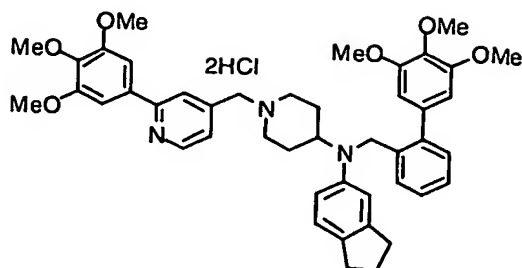
収量: 90mg (41%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54-1.67 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.77-2.84 (m, 4H), 2.90-2.98 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.49 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.59 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.04 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $1.4\text{Hz}$ ), 8.52 (dd, 1H,  $J=4.7\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

### 製造例53

4- [N- (インダン-5-イル) -N- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2塩酸塩の合成:





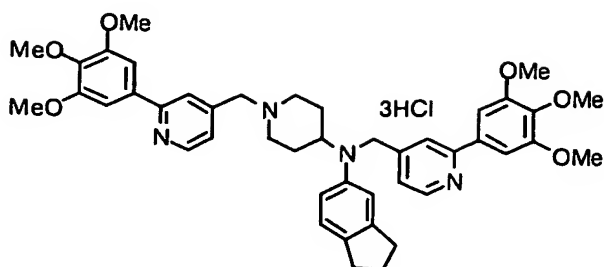
4- (5-インダニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (142mg) と2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 115mg (47%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56-1.66 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 4H), 2.92-2.95 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.72 (br, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.34 (s, 2H), 6.49 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.56 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.02 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 製造例54

4- [N- (インダン-5-イル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・3塩酸塩の合成:



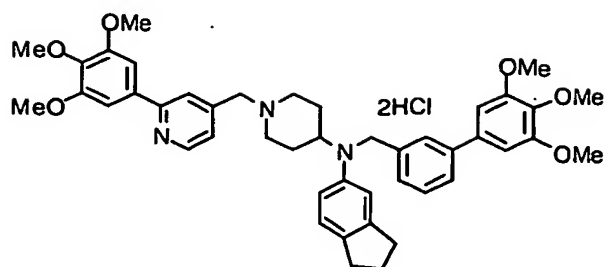
4- (5-インダニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (142mg) と4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで3塩酸塩とすることにより、標記化合物を白色粉末として得た。

収量: 23mg (9%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.95 (m, 4H), 2.00 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.20 (br, 2H), 2.75-2.81 (m, 4H), 2.99 (br, 2H), 3.58 (br, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.51 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.62 (s, 1H), 7.02 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.16 (s, 2H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.57 (br, 2H), 8.52 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.57 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 製造例55

4- [N- (インダン-5-イル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2塩酸塩の合成:



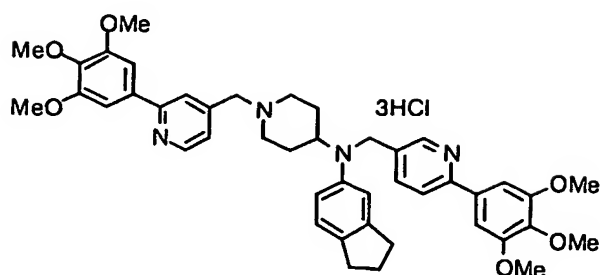
4- (5-インダニルアミノ) -1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (60mg) と3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 18mg (19%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.95 (m, 4H), 2.00 (quint, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.20 (br, 2H), 2.75-2.81 (m, 4H), 2.95 (br, 2H), 3.60 (br, 2H), 3.85 (br, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.54 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.66 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.01 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.19 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.19-7.42 (m, 6H), 7.60 (br, 1H), 8.59 (br, 1H)

#### 製造例56

4- [N- (インダン-5-イル) -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-5-イル] メチル] アミノ] -1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・3塩酸塩の合成:



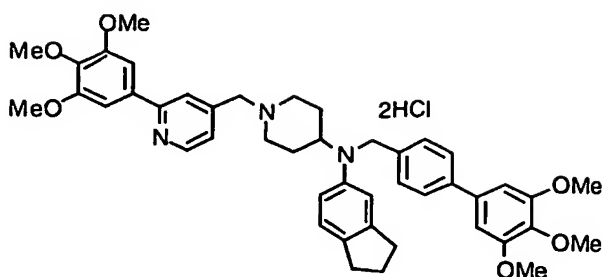
4- (5-インダニルアミノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (143mg) と5-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 138mg (6.3%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71-1.91 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 4H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2.3Hz), 6.67 (s, 1H), 7.04 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2.2Hz), 8.58-8.62 (m, 2H)

#### 製造例57

4- [N- (インダン-5-イル) -N- [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2塩酸塩の合成:



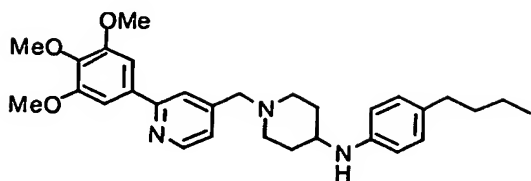
4- (5-インダニルアミノ) -1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (143mg) と4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 95mg (39%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.74-1.90 (m, 4H), 2.01-2.06 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 4H), 2.96-2.99 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.55 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.67 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.04 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.23 (s, 2H), 7.35 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.47 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.61 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 参考例89

4- (4-ブチルアニリノ) -1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジンの合成:



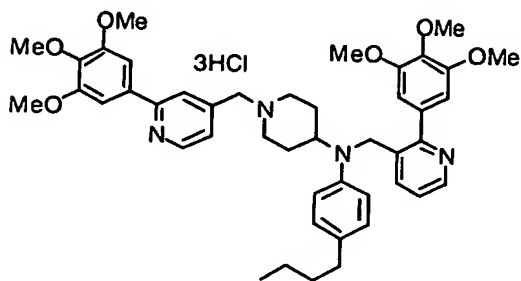
1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-ピペリドン (1.24 g) と 4-ブチルアニリン (149 mg) とを参考例 37 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.23 g (72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.20–1.30 (m, 2H), 1.38–1.50 (m, 4H), 1.92–2.25 (m, 4H), 2.40 (t, 2H,  $J=7.7$  Hz), 2.77 (br, 2H), 3.21 (br, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 6.45 (d, 2H,  $J=7.8$  Hz), 6.89 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz), 7.13 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz), 7.18 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.52 (d, 1H,  $J=4.9$  Hz)

#### 製造例 58

4-[N-(4-ブチルフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-(4-ブチルアニリノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェ

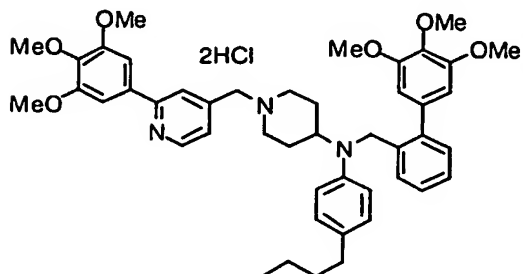
ニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (147mg) と 3-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで3塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 58mg (27%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.75 (br, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.49 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.95 (br, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.70 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.59 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.74 (s, 2H), 7.00 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.19 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.22 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.52 (br, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 製造例59

4-[N-(4-ブチルフェニル)-N-[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



4-(4-ブチルアニリノ)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェ

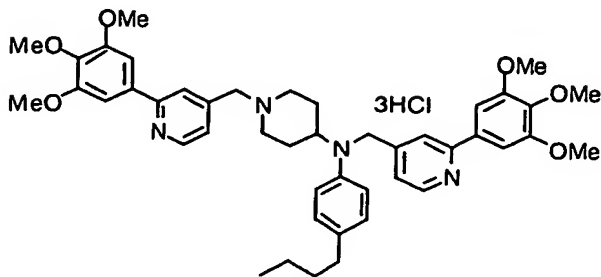
ニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (147mg) と 2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 59mg (24%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.25-1.41 (m, 2H), 1.48-1.75 (m, 4H), 1.81 (d, 2H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 2.13 (t, 2H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 2.48 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.93 (d, 2H,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 3.55 (s, 2H), 3.65-3.80 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 6.60 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.98 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.18 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.21 (s, 2H), 7.20-7.37 (m, 3H), 7.41 (br, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ )

#### 製造例60

4-[N-(4-ブチルフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:





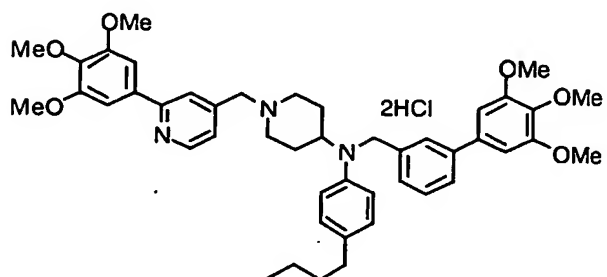
4-(4-ブチルアニリノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(196mg)と4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(129mg)とを製造例9と同様に反応させ、次いで3塩酸塩とすることにより、標記化合物を白色粉末として得た。

収量：20mg(6%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.49-1.60 (m, 2H), 1.62-2.02 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 2.46 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.05 (br, 2H), 3.60 (br, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.62 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.98 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.13 (s, 2H), 7.15-7.40 (m, 4H), 7.55 (br, 2H), 8.52 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.60 (br, 1H)

#### 製造例61

4-[N-(4-ブチルフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



4-(4-ブチルアニリノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン(147mg)と3-(3,4

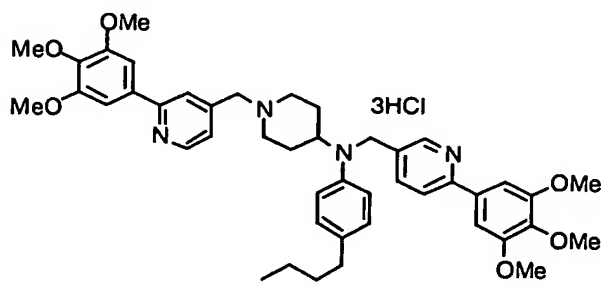
， 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114mg) とを製造例9と同様に反応させ、次いで2塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量：102mg (42%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.30–1.36 (m, 2H), 1.48–1.56 (m, 2H), 1.76–1.89 (m, 4H), 2.19 (br, 2H), 2.48 (t, 2H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.97 (br, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.86 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.68 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.72 (s, 2H), 7.00 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.32–7.40 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 製造例62

4-[N-(4-ブチルフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-(4-ブチルアニリノ)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン (147mg) と5-クロロメ

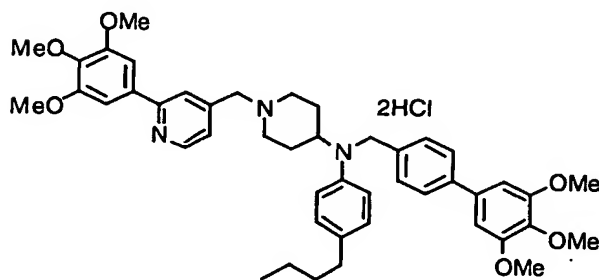
チルー 2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (114mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、次いで 3 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 65mg (21%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.17 (br, 2H), 2.49 (t, 2H,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.96 (br, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.75 (br, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H); 6.68 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.00 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.22 (m, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.58-7.66 (m, 3H), 8.59 (br, 1H), 8.60 (br, 1H)

#### 製造例 63

4- [N- (4-ブチルフェニル) -N- [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2 塩酸塩の合成:



4- (4-ブチルアニリノ) -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン (147mg) と 4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、次いで 2 塩酸塩とすることにより、標記化合物を黄色粉末とし

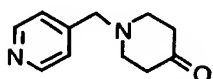
て得た。

収量：82mg (33%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.30–1.36 (m, 2H), 1.51–1.55 (m, 2H), 1.79–1.90 (m, 4H), 2.18 (br, 2H), 2.48 (t, 2H,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.98 (d, 2H,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 3.57 (s, 2H), 3.72–3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.66 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.75 (s, 2H), 7.00 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.22 (s, 2H), 7.33 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.47 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.61 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例90

1-(4-ピコリル)-4-ピペリドンの合成:



4-ピペリドン塩酸塩1水和物 (922mg) と4-ピコリルクロリド塩酸塩 (820mg) とを製造例2と同様に反応させて標記化合物を得た。

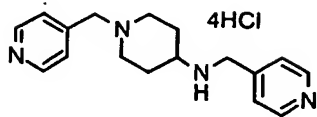
収量：870mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (t, 4H,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.74 (t, 4H,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.61 (s, 2H), 7.29 (d, 2H,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 8.55 (dd, 2H,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1.1Hz).

#### 参考例91

1-(4-ピコリル)-4-(4-ピコリルアミノ)ピペリジン・4塩酸塩の合

成：



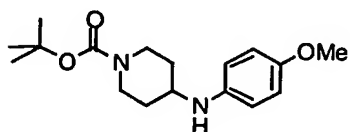
1-(4-ピコリル)-4-ピペリドン (870mg) と4-ピコリルアミン (497mg) を参考例37と同様に反応させた。目的物は淡褐色の4塩酸塩として得た。

収量：363mg (19%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37-1.51 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.04 (dt, 2H,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2.7Hz), 2.44-2.55 (m, 1H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 4H), 8.50-8.53 (m, 4H).

参考例92

4-(p-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンの合成：



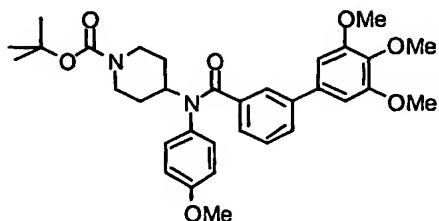
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジン (116g) とp-アニシジン (68.3g) とを参考例37と同様に反応させ標記化合物を得た。

収量：125g (74%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.23-1.35 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 1H), 3.74 (s, 9H), 3.94-4.12 (m, 2H), 6.58 (d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.77 (d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ )

## 参考例 9 3

1- (tert-ブトキシカルボニル) - 4- [N- (4-メトキシフェニル) - N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイル] アミノ] ピペリジンの合成:

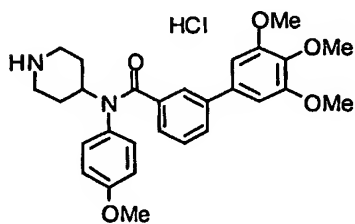


4- (p-アニシジノ) - 1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン (613 mg) と 3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸 (577 mg) とを製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 416 mg (36%)

## 参考例 9 4

4- [N- (4-メトキシフェニル) - N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイル] アミノ] ピペリジン塩酸塩の合成:



1- (tert-ブトキシカルボニル) - 4- [N- (4-メトキシフェニル) - N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイル] アミノ] ピペリジン (416 mg) を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 M塩化水素の酢酸エチル溶液 (5 mL) を加えた。混合物を室温にて4時間攪拌し、生じた沈殿をろ取しロート上で酢酸エチルで洗い、乾燥後標記化合物を得た。

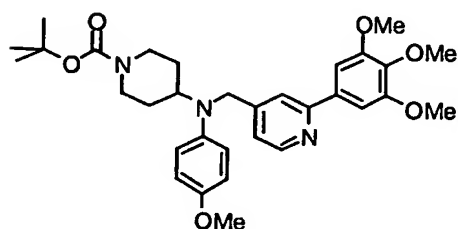
収量: 315 mg (85%)

製造例 6 4 より 6 6

これらの化合物は、4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]アミノ]ピペリジン・塩酸塩と参考例3、42、48で得られたクロル体とを反応させることによって得た。得られた遊離塩基は、塩酸塩へと変換した。収率とそれらの遊離塩基のNMRデータを下に示す。

製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
64		68%	1.53-1.55 (m, 2H), 1.89 (d, 2H, J=12.0 Hz), 2.23 (t, 2H, J=12.0 Hz), 2.91 (d, 2H, J=11.0 Hz), 3.51 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 9H), 3.92 (s, 6H), 4.78 (br, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.94 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.18 (s, 2H), 7.32 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.45 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=4.9 Hz).
65		52%	1.66-1.89 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.97 (d, 2H, J=10.3 Hz), 3.43-3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.72-6.79 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (br, 1H), 8.46 (d, 2H, J=1.6 Hz), 8.59 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.68 (d, 1H, J=2.2 Hz).
66		75%	1.42-1.58 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 4.79 (br, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, J=8.9 Hz), 6.74 (s, 2H), 6.93 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 5H).

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:

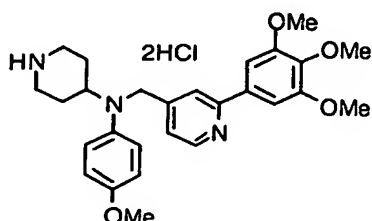


4-(p-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン (2.21 g) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (2.12 g) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を得た。  
収量: 3.76 g (93%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.40–1.64 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.82–1.91 (m, 2H), 2.71–2.84 (m, 2H), 3.62–3.73 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.10–4.30 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.76 (d, 2H,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 6.79 (d, 2H,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.14–7.19 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.55 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 参考例96

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



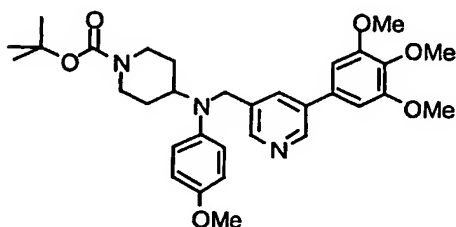


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン(3.76g)を参考例94と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：3.77g(100%)

#### 参考例97

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成：



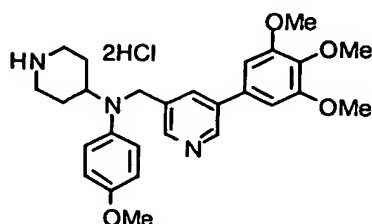
4-(p-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン(613mg)と5-クロロメチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(588mg)とを参考例9と同様に反応させ、標記化合物を黄色不定形晶として得た。

収量：159mg(14%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.44 (s, 9H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.70-2.84 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.10-4.29 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.76-6.84 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.63 (d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ )

#### 参考例98

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

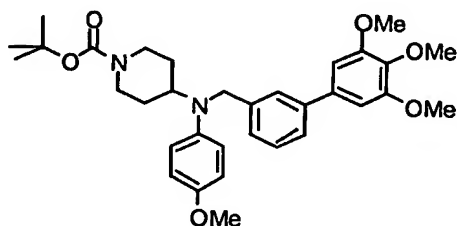


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (159 mg) を参考例 9 4 と同様に処理し、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 142 mg (94%)

#### 参考例 9 9

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成:



4-(p-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン (613 mg) と 3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド (586 mg) とを製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を黄色不定形晶として得た。

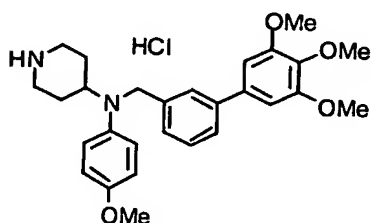
収量: 1.12 g (90%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (s, 9H), 1.5

0-1.63 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.69 (tt, 1H,  $J=11.5\text{ Hz}$ ,  $3.5\text{ Hz}$ ), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.10-4.28 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.78 (s, 4H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.42 (s, 1H)

#### 参考例 100

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン・塩酸塩の合成:

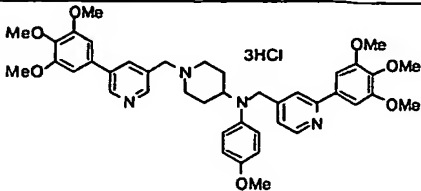
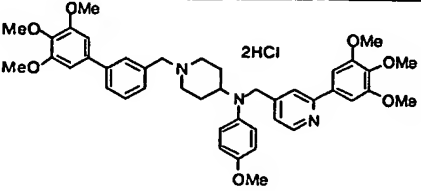
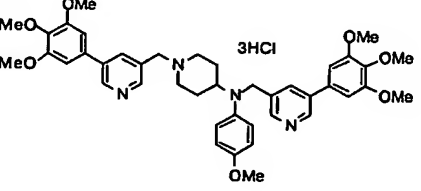
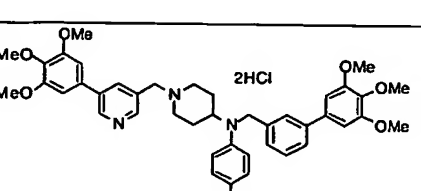
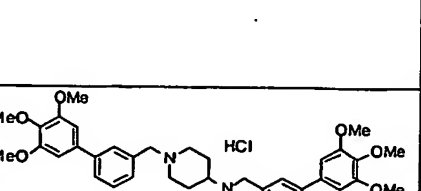


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン (1.12 g) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 980 mg (99%)

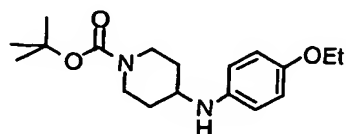
#### 製造例 67 から 71

これらの化合物は参考例 96、98、100 で得られたアミン体と参考例 42 と 48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基の NMR データを以下に示す。

製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
67		62%	1.60-1.92 (m, 4H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 12H), 4.43 (s, 2H), 6.70-6.81 (m, 6H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).
68		54%	1.65-1.79 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.52-3.66 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.70-6.80 (m, 6H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.24-7.50 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=4.9 Hz).
69		52%	1.66-1.89 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.97 (d, 2H, J=10.3 Hz), 3.43-3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.72-6.79 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (br, 1H), 8.46 (d, 2H, J=1.6 Hz), 8.59 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.68 (d, 1H, J=2.2 Hz).
70		69%	1.55-1.97 (m, 4H), 2.06-2.21 (m, 2H), 2.92-3.07 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.73-6.82 (m, 6H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.32 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.36 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.79 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.71 (br, 1H).
71		75%	1.69-1.89 (m, 4H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.71-6.79 (m, 6H), 7.23-7.47 (m, 8H).

## 参考例 101

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-エトキシフェニル)アミノ]ピペリジンの合成:



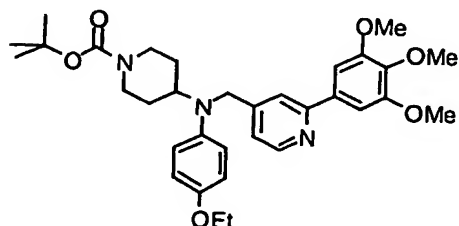
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と p-フェネチジン (3.28 g) を参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物の褐色粉末を得た。

収量: 7.00 g (91%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21–1.31 (m, 2H), 1.37 (t, 3H,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.46 (s, 9H), 1.97–2.05 (m, 2H), 2.84–2.95 (m, 2H), 3.28–3.37 (m, 1H), 3.96 (q, 2H,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.99–4.10 (m, 2H), 6.57 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.77 (d, 2H,  $J=9.0\text{ Hz}$ )

## 参考例 102

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-エトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-エトキシフェニル)アミノ]ピペリジン (641 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリ

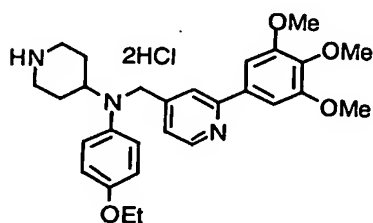
リメトキシフェニル) ピリジン (588 mg) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物の淡黄色不定形晶を得た。

収量: 2.08 g (94%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (t, 3H,  $J=7.9$  Hz), 1.44 (s, 9H), 1.49–1.58 (m, 2H), 1.82–1.92 (m, 2H), 2.70–2.85 (m, 2H), 3.62–3.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.12–4.29 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.75 (d, 2H,  $J=9.2$  Hz), 6.78 (d, 2H,  $J=9.6$  Hz), 7.14–7.18 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.54 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz)

参考例103

4-[N-(4-エトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



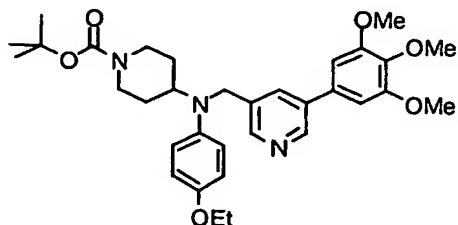
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-エトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (1.08 g) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 1.01 g (98%)

参考例104

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-エトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

チル] アミノ] ピペリジンの合成：



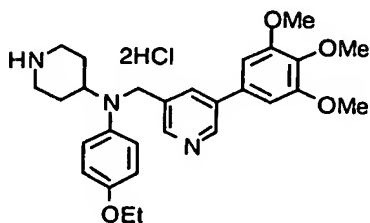
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-エトキシフェニル)アミノ]ピペリジン(641mg)と5-クロロメチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(588mg)とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量：452mg(39%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.36 (t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (q, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.77 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.81 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.67 (s, 1H), 8.49 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.62 (d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ )

#### 参考例105

4-[N-(4-エトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成：

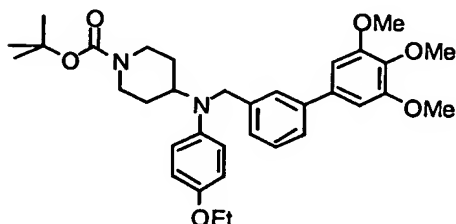


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-エトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン(452mg)を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：380mg (88%)

#### 参考例106

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-エトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成：



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-エトキシフェニル)アミノ]ピペリジン(641mg)と3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド(586mg)とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

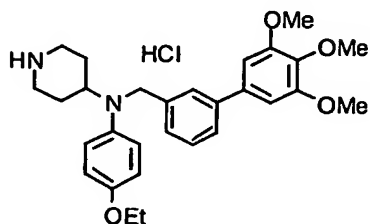
収量：1.06g (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.36 (t, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.44 (s, 9H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.94 (q, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.10-4.29 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.76 (s, 4H), 7.26 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.33 (dd, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $7.4\text{Hz}$ ), 7.38 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.42 (s, 1H)



## 参考例 107

4- [N- (4-エトキシフェニル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン・塩酸塩の合成:



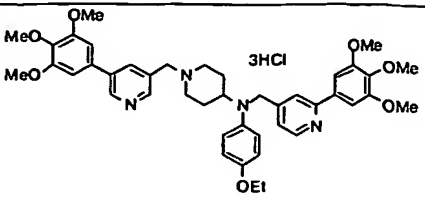
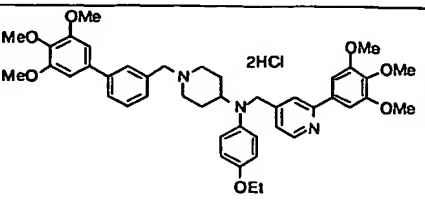
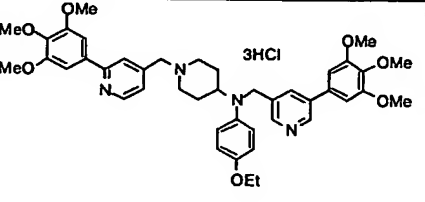
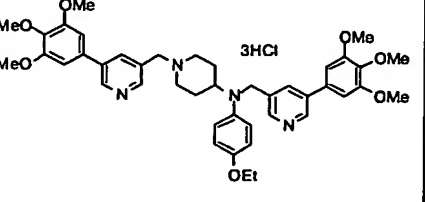
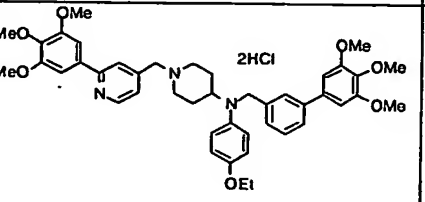
1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- (4-エトキシフェニル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン (1.06 g) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

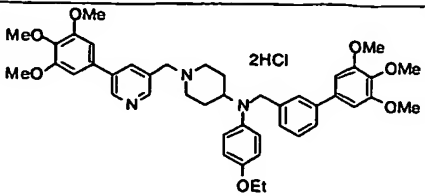
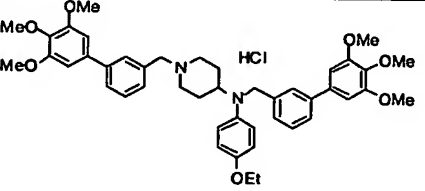
収量: 913 mg (97%)

## 製造例 72 から 79

これらの化合物は参考例 103、105、107 で得られたアミン体と参考例 3、42、48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基の NMR データを以下に示す。

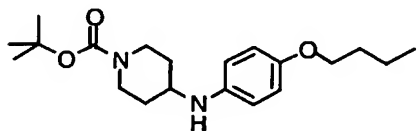
製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
72		49%	1.36 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.68-1.94 (m, 4H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.93-3.04 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J=6.1 Hz), 7.20 (dd, 1H, J=4.9 Hz, 1.0 Hz), 7.23 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.61(br, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.2 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).

73		63%	1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.56-1.74 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 12H), 4.43 (s, 2H), 6.69-6.79 (m, 6H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.69 (s, 1H).
74		65%	1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.58-1.78 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.67-6.80 (m, 6H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=4.9 Hz).
75		42%	1.36 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.74-2.34 (m, 6H), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.47-3.73 (m, 3H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 9H), 3.97 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.74-6.82 (m, 4H), 7.18-7.32 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.57-8.65 (m, 2H).
76		43%	1.36 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.63-1.96 (m, 4H), 2.00-2.26 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.44-3.66 (m, 3H), 3.86-3.96 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.72-6.80 (m, 6H), 7.67 (s, 1H), 7.77(br, 1H), 8.47-8.53 (m, 2H), 8.62 (d, 1H, J=1.9 Hz), 8.70 (s, 1H).
77		82%	1.35 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.96 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.70 (s,

			2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H, J=7.3 Hz, 7.3 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
78		61%	1.35 (t, 3H, J=6.9 Hz), 1.58-1.80 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.93-3.20 (m, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.91-3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.71-6.78 (m, 6H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.32 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.36 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.8 Hz).
79		73%	1.35 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.91-3.96 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.69-6.79 (m, 9H), 7.23-7.47 (m, 7H).

## 参考例 108

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-ブトキシフェニル)アミノ]ピペリジンの合成:



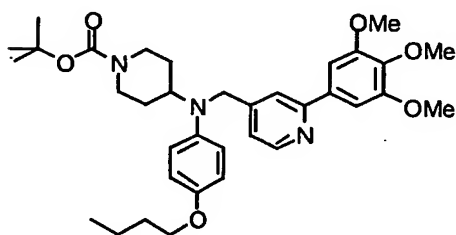
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と 4-ブトキシアニリン (3.95 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を褐色粉末として得た。

収量: 6.91 g (83%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.96 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 1.23–1.35 (m, 2H), 1.42–1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.68–1.76 (m, 2H), 1.97–2.05 (m, 2H), 2.84–2.95 (m, 2H), 3.28–3.37 (m, 1H), 3.88 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.96–4.12 (m, 2H), 6.57 (d, 2H,  $J=9.0$  Hz), 6.77 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz).

#### 参考例109

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-ブトキシフェニル)アミノ]ピペリジン (696 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588 mg) を製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

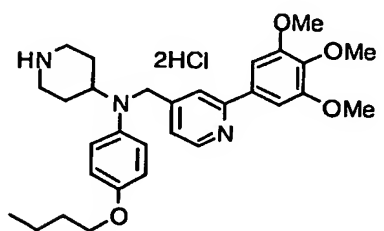
収量: 980 mg (81%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.95 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 1.40–1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.67–1.76 (m, 2H), 1.82–1.90 (m, 2H), 1.82–1.90 (m, 2H), 2.70–2.82 (m, 2H), 3.61–3.71 (m, 1H), 3.84–3.90 (m, 5H), 3.94 (s, 6H), 4.10–4.28 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.74 (d, 2H,  $J=9.0$  Hz).

4 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.4 Hz), 7.14–7.18 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz)

#### 参考例 110

4-[N-(4-ブトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

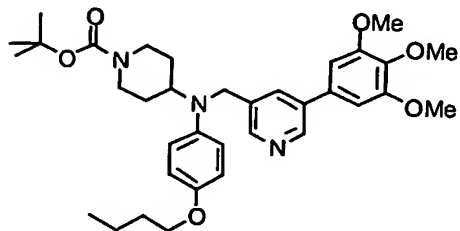


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (980 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を黄色粉末として得た。

収量: 926 mg (99%)

#### 参考例 111

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-ブトキシフェニル)アミノ]ピペリジン (697 mg) と 5-クロロメチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588 mg) を製造例 9 と同様に反応させ、標記

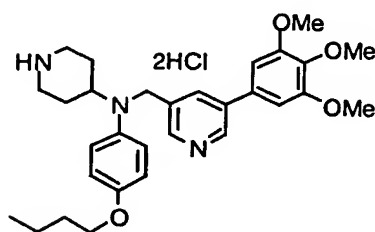
化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量：485mg (40%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.95 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.40–1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.67–1.75 (m, 2H), 1.82–1.90 (m, 2H), 2.69–2.81 (m, 2H), 3.51–3.60 (m, 1H), 3.87 (q, 2H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.06–4.23 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.77 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.81 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.81 (d, 2H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.67 (s, 1H), 8.49 (d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.62 (d, 1H,  $J=2.2\text{Hz}$ )

#### 参考例112

4-[N-(4-ブトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成：



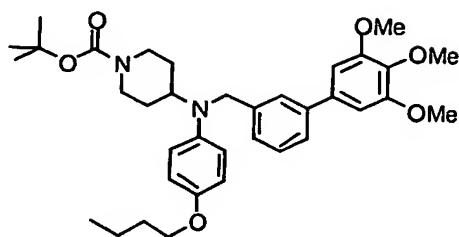
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (485mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：456mg (98%)

#### 参考例113

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブトキシフェニル)

－N－〔3－（3，4，5－トリメトキシフェニル）ベンジル〕アミノ〕ピペリジンの合成：



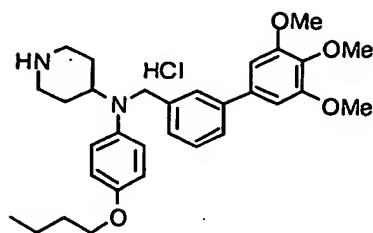
1－（tert－ブトキシカルボニル）－4－〔（4－ブトキシフェニル）アミノ〕ピペリジン（697mg）と3－（3，4，5－トリメトキシフェニル）ベンジルクロリド（586mg）とを製造例9と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量：1.17g（97％）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  0.95（t，3H， $J=7.3\text{Hz}$ ），1.40－1.61（m，4H），1.44（s，9H），1.67－1.75（m，2H），1.83－1.90（m，2H），2.70－2.83（m，2H），3.63－3.72（m，2H），3.87（q，2H， $J=6.6\text{Hz}$ ），3.88（s，3H），3.90（s，6H），4.09－4.28（m，2H），4.41（s，2H），6.70（s，2H），6.76（s，4H），7.26（d，2H， $J=8.0\text{Hz}$ ），7.33（t，1H， $J=7.6\text{Hz}$ ），7.38（d，1H， $J=7.3\text{Hz}$ ），7.42（s，1H）

#### 参考例114

4－〔N－（4－ブトキシフェニル）－N－〔3－（3，4，5－トリメトキシフェニル）ベンジル〕アミノ〕ピペリジン・塩酸塩の合成：



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン (1.17 g) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

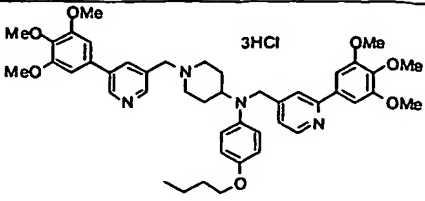
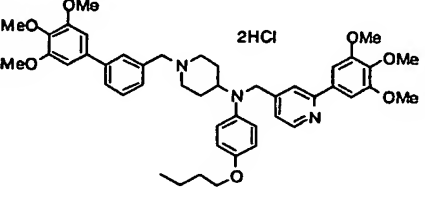
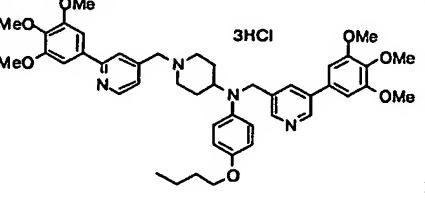
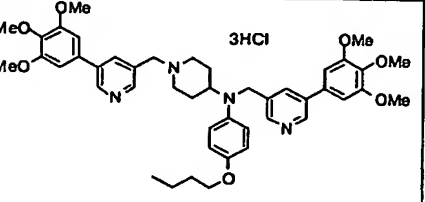
収量: 1.02 g (98%)

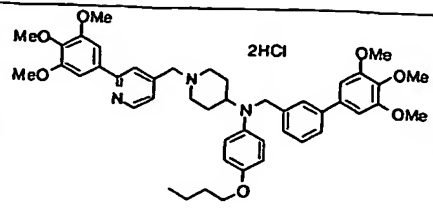
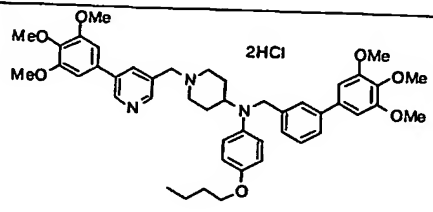
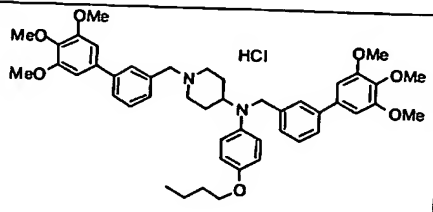
製造例 80 から 87

これらの化合物は参考例 110、112、114 で得られたアミン体と参考例 3、42、48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基の NMR データを以下に示す。

製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
80		63%	0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 3H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J=6.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).

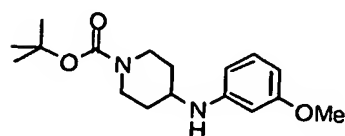


81		44%	0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 4H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 12H), 4.43 (s, 2H), 6.69-6.79 (m, 6H), 7.14 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.69 (s, 1H).
82		53%	0.95 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 2H), 3.05-3.06 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 3H), 3.84-3.96 (m, 20H), 4.44 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.74-6.80 (m, 4H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.34-7.50 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz).
83		42%	0.95 (t, 3H, 7.4Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.67-1.86 (m, 6H), 2.03-2.30 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.74-6.81 (m, 4H), 7.20 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.67(br, 2H), 8.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.6 Hz).
84		36%	0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.00-2.22 (m, 2H), 2.83-3.06 (m, 2H), 3.44-3.67 (m, 3H), 3.82-3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.72-6.80 (m, 6H), 7.67 (s, 1H), 7.76(br, 1H), 8.47-8.53 (m, 2H), 8.62 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.70 (s, 1H).

85		72%	0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.66-1.82 (m, 4H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 3H), 3.83-3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.5 Hz), 7.18-7.29 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H, J=7.3 Hz, 7.3 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
86		24%	0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.71-6.78 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.32 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.36 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.69 (s, 1H).
87		78%	0.94 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.66-1.88 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.92 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.69-6.79 (m, 9H), 7.23-7.48 (m, 7H).

## 参考例 115

4-(m-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンの合成:



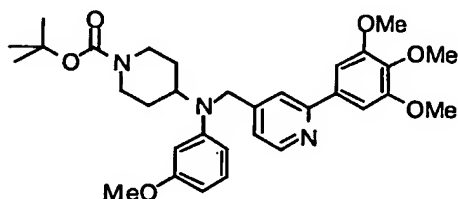
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (4.78 g) と m-アニシジン (2.96 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 4.83 g (66%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20–1.39 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.99–2.05 (m, 2H), 2.89 (dt, 2H,  $J=13.5\text{ Hz}$ , 2.2 Hz), 3.33–3.44 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.96–4.07 (m, 2H), 6.14 (t, 1H,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 6.18–6.29 (m, 2H), 7.05 (t, 1H,  $J=8.1\text{ Hz}$ )

#### 参考例 116

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3-メトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



4-(m-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン (613 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

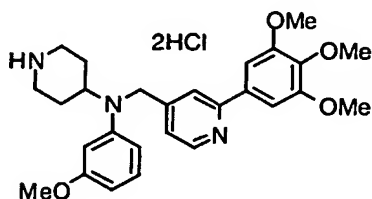
収量: 789 mg (70%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.50–1.67 (m, 2H), 1.82–1.91 (m, 2H), 2.74–2.87 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.88–3.98 (m, 1H),

3. 89 (s, 3H), 3. 94 (s, 6H), 4. 14–4. 32 (m, 2H), 4. 48 (s, 2H), 6. 28 (dd, 1H,  $J=2.2$  Hz, 2.2 Hz), 6. 31–6. 37 (m, 2H), 7. 10–7. 15 (m, 2H), 7. 16 (s, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 56 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz)

#### 参考例 117

4-[N-(3-メトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

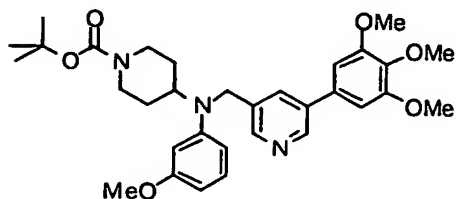


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3-メトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (789 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 710 mg (95%)

#### 参考例 118

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3-メトキシフェニル)-N-[[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



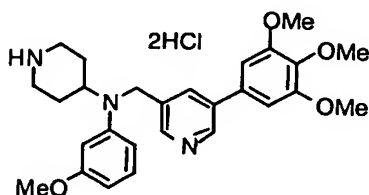
4-(m-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン (613mg) と 5-クロロメチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588mg) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 396mg (35%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.73-2.87 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.14-4.29 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.30-6.35 (m, 2H), 6.38 (d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.68 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ ), 7.66 (s, 1H), 8.49 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.66 (d, 1H,  $J=2.2\text{Hz}$ )

参考例119

4-[N-(3-メトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

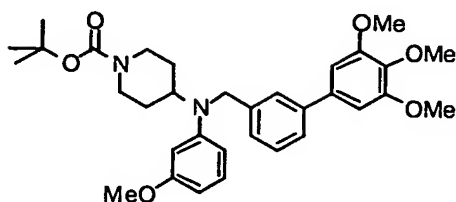


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3-メトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (396mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 348mg (92%)

## 参考例 120

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3-メトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成:



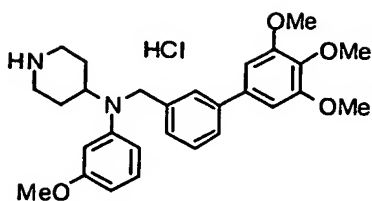
4-(m-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン (613mg) と 3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド (586mg) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.01g (90%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (s, 9H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.85-3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.12-4.30 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.27-6.34 (m, 2H), 6.38 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.72 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $8.2\text{Hz}$ ), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H)

## 参考例 121

4-[N-(3-メトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン・塩酸塩の合成:



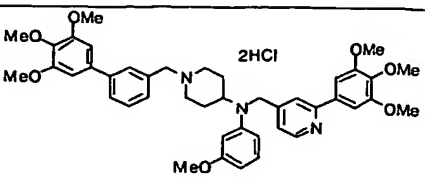
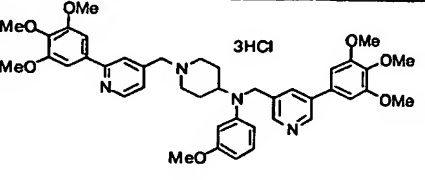
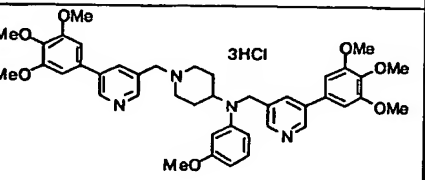
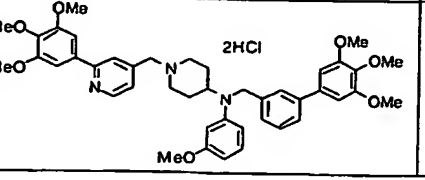
1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- (3-メトキシフェニル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン (1. 01 g) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：820 mg (92%)

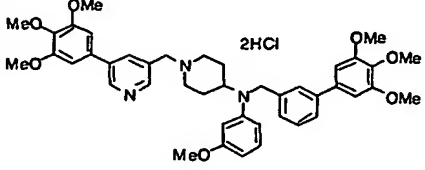
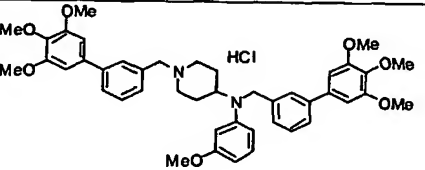
製造例 88 から 95

これらの化合物は参考例 117、119、121 で得られたアミン体と参考例 3、42、48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基の NMR データを以下に示す。

製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
88		63%	1.70-1.82 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.76-3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.26-6.35 (m, 3H), 7.11 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 8.3 Hz), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
89		72%	1.67-1.90 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H).

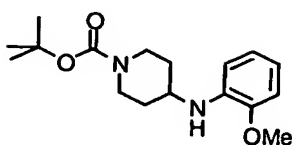
			4.52 (s, 2H), 6.27 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 2.4 Hz), 6.29-6.34 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.08-7.17 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.0 Hz).
90		60%	1.68-1.90 (m, 4H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.76-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.25-6.35 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.78-7.17 (m, 4H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz).
91		50%	1.80-1.93 (m, 4H), 2.13-2.32 (m, 2H), 2.87-3.10 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.69-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 6.29-6.34 (m, 2H), 6.37 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 8.1 Hz), 6.67 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 8.6 Hz), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.58-7.72 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.7 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.0 Hz).
92		35%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.97 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.25-6.38 (m, 2H), 6.36 (d, 1H, J=8.4 Hz, 8.4 Hz), 6.67 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=8.4 Hz), 7.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.64 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.70 (d, 1H, J=1.9 Hz).
93		86%	1.73-1.93 (m, 4H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H),



			4.56 (s, 2H), 6.27 (dd, 1H, J=8.0 Hz, 2.2 Hz), 6.31 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 2.2 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.2 Hz), 6.71 (s, 2H), 7.09 (dd, 1H, J=8.1 Hz, 8.1 Hz), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
94		56%	1.72-1.92 (m, 4H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.92-3.60 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.27 (dd, 1H, J=8.0 Hz, 2.2 Hz), 6.31 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 2.1 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.09 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.8 Hz).
95		77%	1.66-1.89 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.26 (dd, 1H, J=8.0 Hz, 2.2 Hz), 6.30 (dd, 1H, J=2.2 Hz, 2.2 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 2.2 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 8.3 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.27-7.47 (m, 7H).

## 参考例 122

4-(*o*-アニシジノ)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジンの合成:



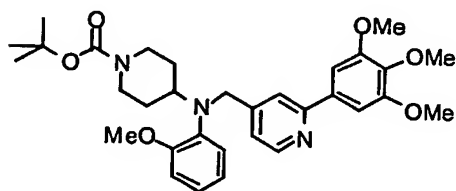
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (4.78 g) と  
 -アニシジン (2.96 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得  
 た。

収量: 2.61 g (36%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31–1.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.00–2.08 (m, 2H), 2.90–3.01 (m, 2H), 3.38–3.47 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.00–4.21 (m, 2H), 6.60–6.69 (m, 2H), 6.76–6.89 (m, 2H)

#### 参考例 123

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(2-メトキシフェニル)-  
 -N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メ  
 チル]アミノ]ピペリジンの合成:



4-(o-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン  
 (613 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)  
 )ピリジン (588 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色  
 不定形晶として得た。

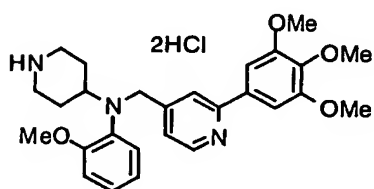
収量: 763 mg (68%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41–1.58 (m, 2H)

), 1.44 (s, 9H), 1.81–1.91 (m, 2H), 2.62–2.78 (m, 2H), 3.29 (tt, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $3.7\text{ Hz}$ ), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.06–4.16 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.80 (ddd, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ,  $1.2\text{ Hz}$ ), 6.87 (dd, 1H,  $J=8.5\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ), 7.00–7.06 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ), 7.61 (s, 1H), 8.49 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 参考例 124

4-[N-(2-メトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

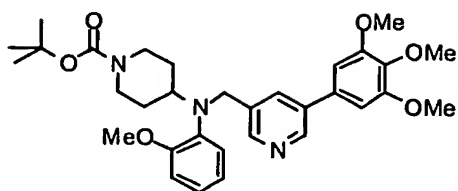


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(2-メトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (763mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 701mg (97%)

#### 参考例 125

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(2-メトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



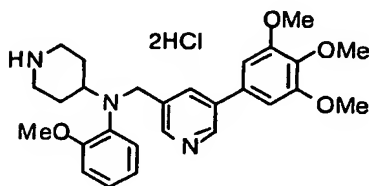
4-(tert-butoxycarbonyl)-1-((2-methoxyphenyl)methyl)piperidine (613 mg) and 5-chloromethyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridine (588 mg) were reacted similarly to Example 9 to give the labeled compound as a pale yellow amorphous solid.

Yield: 353 mg (31%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (s, 9H), 1.46–1.53 (m, 2H), 1.82–1.91 (m, 2H), 2.62–2.78 (m, 2H), 3.24–3.33 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.03–4.16 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.64 (s, 2H), 6.79 (ddd, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}, 7.6\text{ Hz}, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.84 (dd, 1H,  $J=7.0\text{ Hz}, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.97–7.06 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H,  $J=1.3\text{ Hz}, 1.3\text{ Hz}$ ), 8.49 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.56 (d, 1H,  $J=2.2\text{ Hz}$ )

#### Reference Example 126

Synthesis of 4-[N-(2-methoxyphenyl)-N-[[3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-5-yl]methyl]amino]piperidine·2 hydrochloride:

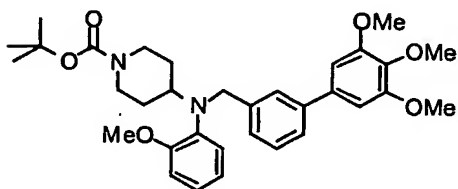


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(2-メトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン(353mg)を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 312mg (93%)

#### 参考例127

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(2-メトキシフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成:



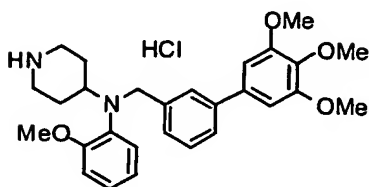
4-(o-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン(613mg)と3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド(586mg)とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.12g (100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (s, 9H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.61-2.76 (m, 2H), 3.31 (tt, 1H,  $J=11.1\text{Hz}$ ,  $3.3\text{Hz}$ ), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.00-4.16 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.78 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.85 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.43 (s, 1H)

## 参考例 1 2 8

4- [N- (2-メトキシフェニル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン・塩酸塩の合成:



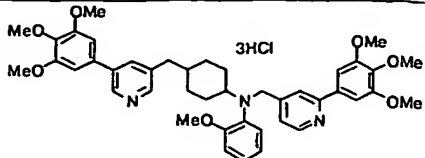
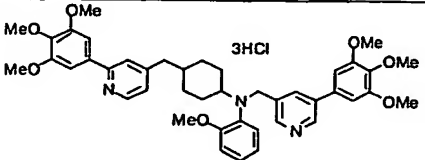
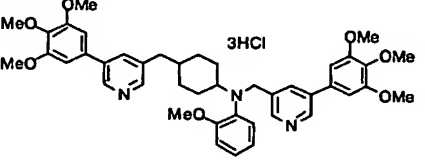
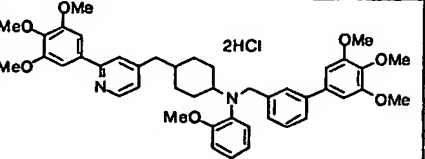
1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- (2-メトキシフェニル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン (1.12 g) を参考例 9 4 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

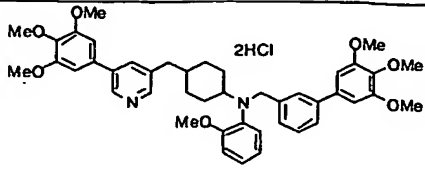
収量: 987 mg (99%)

## 製造例 9 6 から 1 0 1

これらの化合物は参考例 1 2 4、1 2 6、1 2 8 で得られたアミン体と参考例 3、4 8 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基の NMR データを以下に示す。

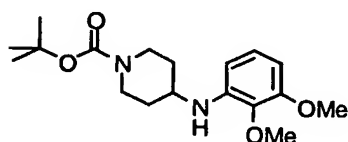
製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
96		73%	1.62-1.74 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 6.80 (ddd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz, 1.2 Hz), 6.86 (dd, 1H, J=8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H, J=4.9 Hz, 1.2 Hz), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.2 Hz).

97		55%	1.60-1.73 (m, 4H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.79 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 6.86 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=4.7 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.46-8.50 (m, 2H), 8.68 (d, 1H, J=2.0 Hz).
98		29%	1.64-1.82 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.84-3.01 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.75-6.88 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J=4.3 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.58-7.73 (m, 2H), 8.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.56 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
99		30%	1.62-1.75 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 2H), 2.84-3.01 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.70-6.86 (m, 4H), 6.94-7.06 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.49 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.55 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.69 (s, 1H).
100		67%	1.64-1.79 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.86-2.95 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 6.85 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.97 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.02 (dd, 1H, J=7.8, 1.6 Hz), 7.17-7.33 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 7.

			59 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz).
101		55%	1.62-1.77 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 9H), 3.93 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.73-6.80 (m, 3H), 6.84 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.97 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.01 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=1.4 Hz), 8.68 (d, 1H, J=1.8 Hz).

## 参考例 1 2 9

1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [ (2, 3-ジメトキシフェニル) アミノ] ピペリジンの合成:



1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ピペリドン (4.78 g) と 2, 3-ジメトキシアニリン (3.68 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

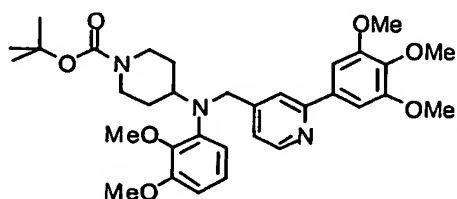
収量: 3.18 g (39%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29-1.42 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.92 (dt, 2H, J=13.5 Hz, 2.2 Hz), 3.38 (dt, 1H, J=13.8 Hz, 4.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.03 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.27-6.32 (m, 2H), 6.88 (t, 1H, J=8.4 Hz)

## 参考例 1 3 0



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(2,3-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



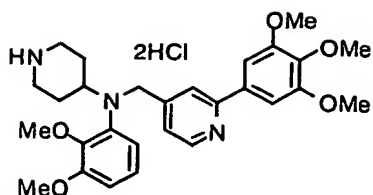
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2,3-ジメトキシフェニル)アミノ]ピペリジン(673mg)と4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(588mg)とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 613mg (52%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 2H), 3.58 (tt, 1H,  $J=11.8\text{Hz}$ , 3.6Hz), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.08-4.25 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.56-6.63 (m, 2H), 6.86 (t, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.14 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1.2Hz), 7.62 (s, 1H), 8.50 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

参考例131

4-[N-(2,3-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン2・塩酸塩の合成:

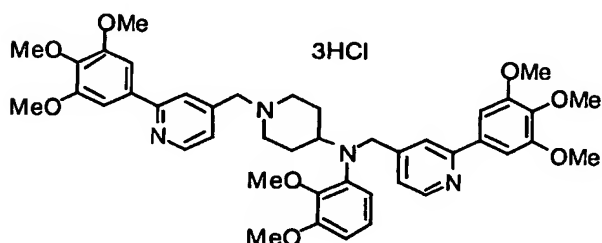


1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- (2, 3-ジメトキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (613mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 512mg (88%)

#### 製造例102

4- [N- (2, 3-ジメトキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4- [N- (2, 3-ジメトキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン・2塩酸塩 (113mg) と4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (59mg) とを製造例2と同様に反応させ、次いで3塩酸塩とすることにより標記化合物を淡黄色粉末として得た。

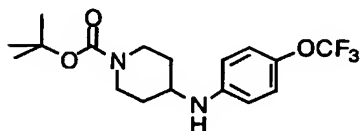
収量: 21mg (12%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.76-1.96 (m, 4H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.86-3.0

0 (m, 2H), 3.42–3.60 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 6.57 (d, 1H,  $J=8.0\text{ Hz}$ )、6.62 (d, 1H,  $J=8.2\text{ Hz}$ )、6.85 (dd, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ,  $8.4\text{ Hz}$ )、7.11–7.29 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.50 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 参考例132

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ]ピペリジンの合成:



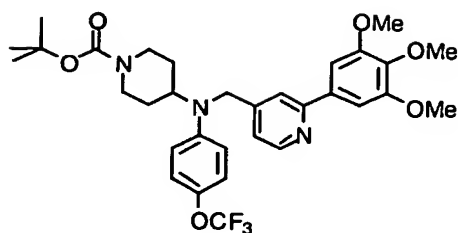
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と 4-(トリフルオロメトキシ) アニリン (4.23 g) とを参考例37と同様に反応させ、標記化合物を白色粉末として得た。

収率: 5.22 g (60%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25–1.40 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.98–2.08 (m, 2H), 2.83–2.98 (m, 2H), 3.34–3.43 (m, 1H), 3.97–4.12 (m, 2H), 6.58 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.03 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ )

#### 参考例133

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



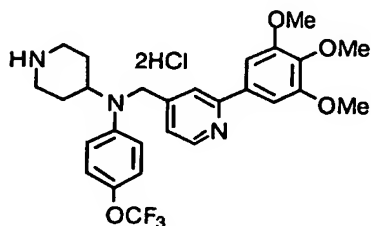
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ]ピペリジン(721mg)と4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(588mg)とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 543mg (44%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.15-4.34 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.68 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.07 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.12 (dd, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ,  $1.3\text{Hz}$ ), 7.15 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ )

#### 参考例134

4-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



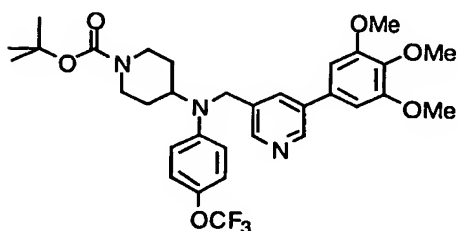
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[2-(3,4,5-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

ル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (543mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 481mg (93%)

#### 参考例 135

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ]ピペリジン (721mg) と 5-クロロメチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588mg) とを製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

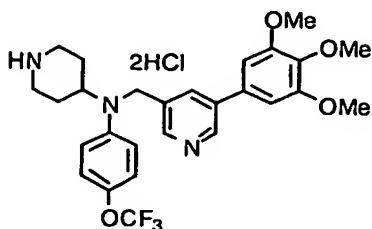
収量: 201mg (16%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.16-4.30 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.72 (d, 2H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.06 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.64 (t, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.49 (d, 1H,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.68 (d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ )

#### 参考例 136

4-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジ

ン・2塩酸塩の合成：

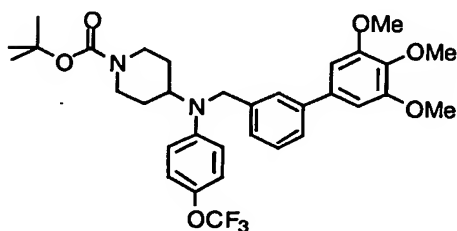


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[[N-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン(201mg)を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：185mg (96%)

参考例137

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[[N-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成：



1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ]ピペリジン(721mg)と3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド(586mg)とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

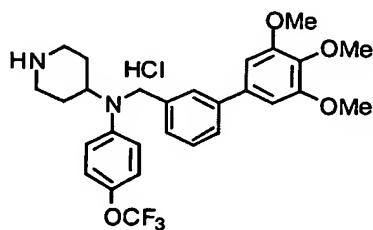
収量：1.06g (86%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 2H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H),

3. 89 (s, 6H), 4. 16-4. 29 (m, 2H), 4. 51 (s, 2H), 6. 70 (d, 2H,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 6. 70 (s, 2H), 7. 04 (d, 2H,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 22 (d, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7. 34-7. 44 (m, 3H)

#### 参考例138

4-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン・塩酸塩の合成:

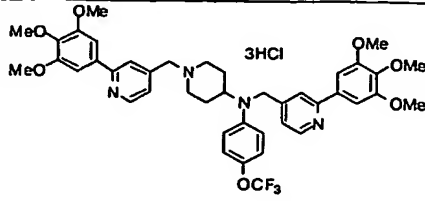
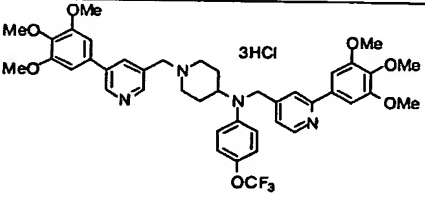
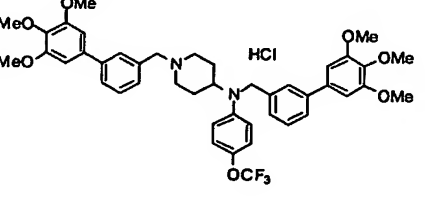
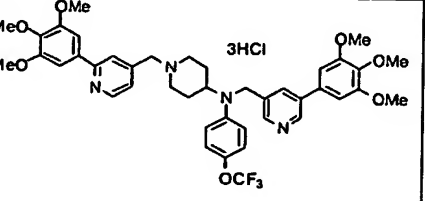


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-N-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン (1. 06 g) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

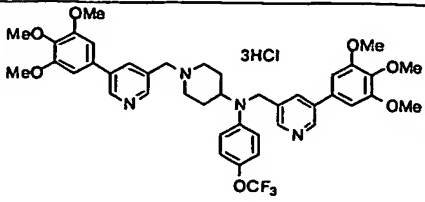
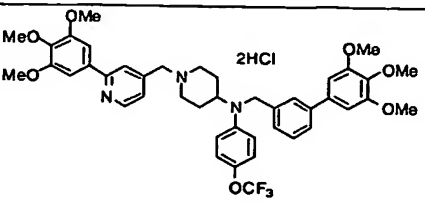
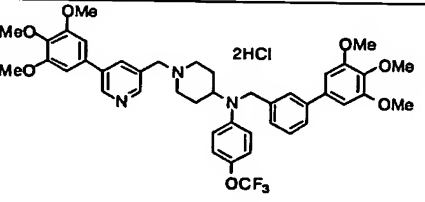
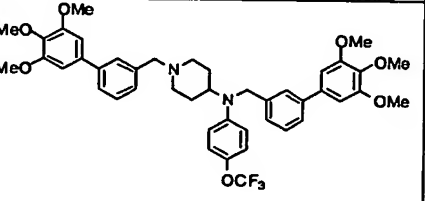
収量: 795 mg (84%)

#### 製造例103から110

これらの化合物は参考例134、136、138で得られたアミン体と参考例3、42、48で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基のNMRデータを以下に示す。

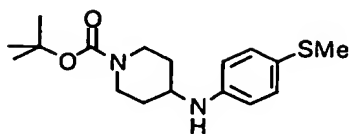
製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
103		70%	1.71-1.90 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.13 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 1.2 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H, J=4.9 Hz, 1.2 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.2 Hz).
104		48%	1.68-1.92 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.75-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=9.4 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.05 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.12 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.1 Hz).
105		69%	1.70-1.89 (m, 4H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=9.4 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.04 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.11 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz).
106		41%	1.73-1.93 (m, 4H), 2.12-2.26 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.58 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.59(br, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.60 (d, 1H,



			J=5.3 Hz), 8.67 (d, 1H, J=2.0 Hz).
107		28%	1.72-1.91 (m, 4H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.05 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.51 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.66 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.2 Hz).
108		78%	1.76-1.91 (m, 4H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.65-6.72 (m, 4H), 7.03 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
109		5%	1.72-1.90 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.73-3.86 (m, 1H), 3.87 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.66-6.70 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 7.03 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.6 Hz).
110		62%	1.72-1.89 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.97-3.07 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.87 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.67 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.69 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.20 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.25-7.47 (m, 7H).

## 参考例 139

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[[4-(メチルチオ)フェニル]アミノ]ピペリジンの合成:



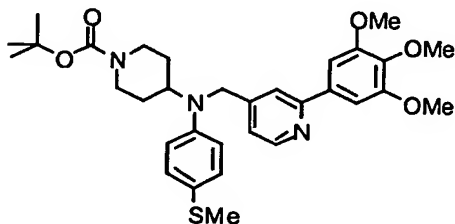
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と 4-(メチルチオ)アニリン (3.33 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を白色粉末として得た。

収率: 3.80 g (49%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26–1.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.98–2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.88–2.97 (m, 2H), 3.36–3.45 (m, 2H), 3.48–3.56 (br, 1H), 3.96–4.12 (m, 2H), 6.55 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.21 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ )

#### 参考例 140

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(メチルチオ)フェニル]-N-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-(メチルチオ)フェニル]アミノ]ピペリジン (644 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588 mg) とを製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

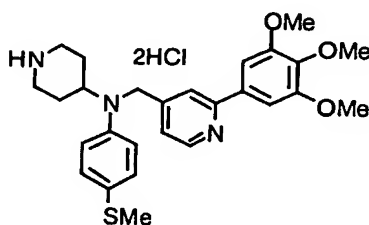
収量: 671 mg (58%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.5

0-1. 66 (m, 2H), 1. 81-1. 89 (m, 2H), 2. 40 (s, 3H), 2. 74-2. 87 (m, 2H), 3. 88-3. 94 (m, 1H), 3. 90 (s, 3H), 3. 94 (s, 6H), 4. 15-4. 29 (m, 2H), 4. 48 (s, 2H), 6. 67 (d, 2H,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 11-7. 18 (m, 1H), 7. 16 (s, 2H), 7. 22 (d, 2H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7. 54 (s, 1H), 8. 57 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 参考例 141

4-[N-[4-(メチルチオ)フェニル]-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

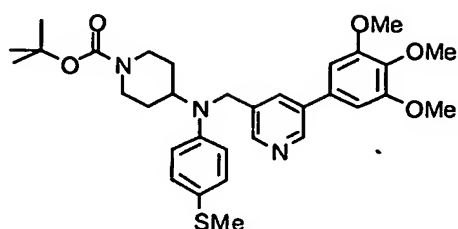


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(メチルチオ)フェニル]-N-[[2-(3, 4, 5-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (671 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 602 mg (94%)

#### 参考例 142

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(メチルチオ)フェニル]-N-[[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



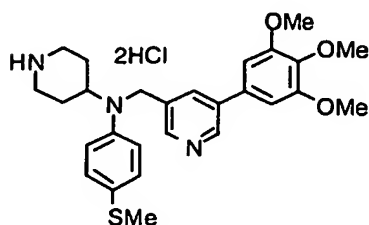
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[[4-(メチルチオ)フェニル]アミノ]ピペリジン(645mg)と5-クロロメチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(588mg)とを製造例9と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 312mg (27%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.73-2.85 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.16-4.30 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.71 (d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.21 (d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.64 (s, 1H), 8.48 (d, 1H,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.66 (d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ )

#### 参考例143

4-[N-[4-(メチルチオ)フェニル]-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



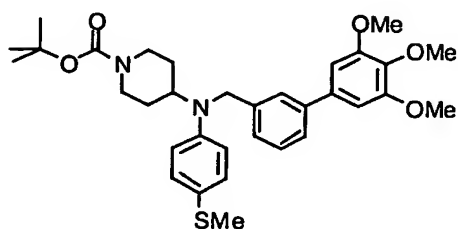
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(メチルチオ)フ

エニル] -N- [ [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-5-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (312mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 251mg (84%)

#### 参考例144

1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- [4- (メチルチオ) フェニル] -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジンの合成:



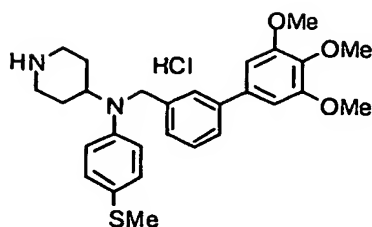
1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [ [4- (メチルチオ) フェニル] アミノ] ピペリジン (645mg) と3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (586mg) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.10g (95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.73-2.86 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.15-4.29 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.68-6.73 (m, 4H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 3H)

#### 参考例145

4- [N- [4- (メチルチオ) フェニル] -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン・塩酸塩の合成:



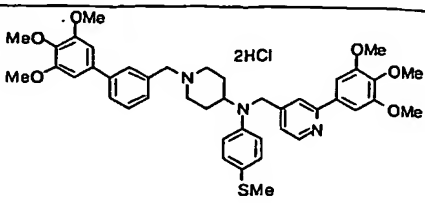
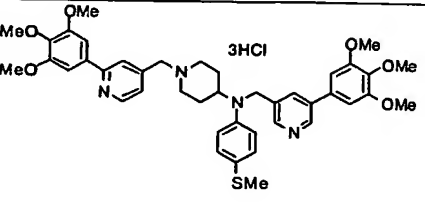
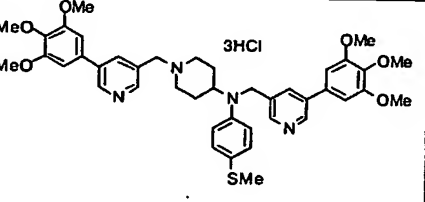
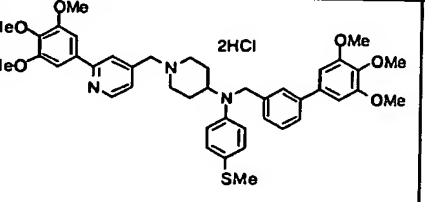
1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- [4- (メチルチオ) フェニル] -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン (1. 10 g) を参考例 9 4 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

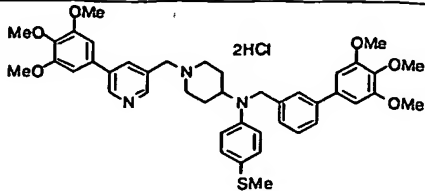
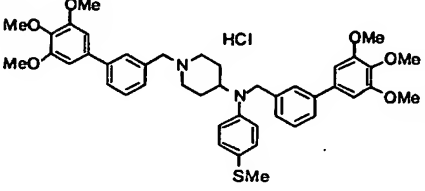
収量: 866 mg (89%)

製造例 111 から 118

これらの化合物は参考例 141、143、145 で得られたアミン体と参考例 3、42、48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基の NMR データを以下に示す。

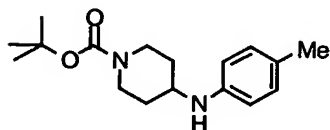
製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
111		40%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.76-3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.11-7.24 (m, 8H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
112		53%	1.66-1.90 (m, 4H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.73-3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.

			21 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.9 Hz), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.4 Hz).
113		53%	1.68-1.89 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.98-3.07 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.75-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.21 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz).
114		50%	1.57-2.00 (m, 4H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.90-3.13 (m, 2H), 3.50-3.74 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.17-7.30 (m, 5H), 7.66 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.58-8.70 (m, 2H).
115		59%	1.68-1.92 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.20 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.77 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).
116		85%	1.76-1.93 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.67-6.73 (m, 4H), 7.18-7.29 (m, 6H), 7.34 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).

117		53%	1.72-1.90 (m, 4H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.67-6.70 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.69 (s, 1H).
118		83%	1.72-1.90 (m, 4H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.66-6.71 (m, 4H), 6.76 (s, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.26-7.48 (m, 7H).

## 参考例 146

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-メチルフェニル)アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と p-トルイジン (2.56 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を白色粉末として得た。

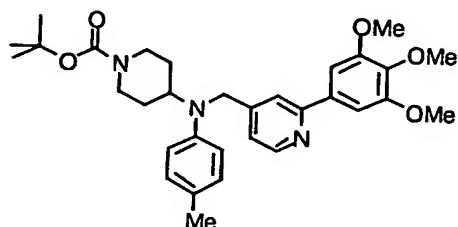
収率: 5.79 g (83%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25-1.36 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.96-4.10 (m, 2H), 6.53 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.0 Hz)



## 参考例 147

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-メチルフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



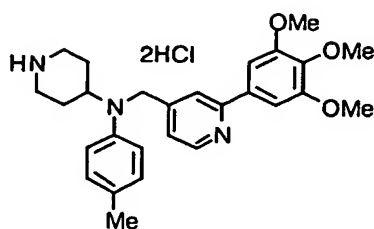
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メチルフェニル)アミノ]ピペリジン (581mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588mg) とを製造例9と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.00g (91%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.81-3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.14-4.30 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.66 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.02 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.55 (d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ )

## 参考例 148

4-[N-(4-メチルフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

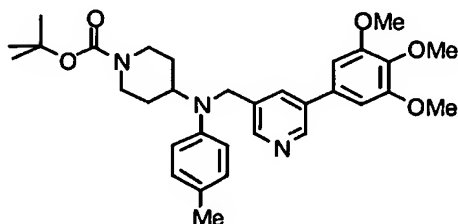


1- (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - [N- (4-メチルフェニル) - N- [ [2- (3, 4, 5-トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (1. 00 g) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：924 mg (97%)

#### 参考例 149

1- (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - [N- (4-メチルフェニル) - N- [ [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-5-イル] メチル] アミノ] ピペリジンの合成：



1- (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - [ (4-メチルフェニル) アミノ] ピペリジン (581 mg) と 5-クロロメチル-3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (588 mg) とを製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

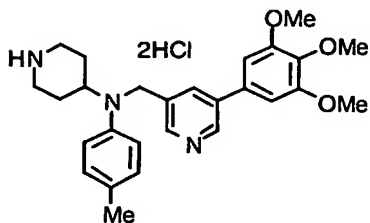
収量：426 mg (39%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.10-4.28 (m, 2H)

), 4.47 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.70 (d, 2H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ), 7.01 (d, 2H,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ ), 7.67 (dd, 1H,  $J = 2.1 \text{ Hz}, 2.1 \text{ Hz}$ ), 8.50 (d, 1H,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ), 8.64 (d, 1H,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ )

#### 参考例 150

4-[N-(4-メチルフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

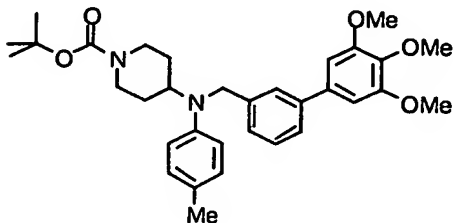


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メチルフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (426 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 400 mg (99%)

#### 参考例 151

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メチルフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-メチルフェニル)アミ

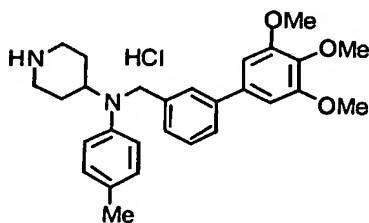
ノ] ピペリジン (581mg) と 3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (586mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.03g (94%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (s, 9H), 1.50-1.66 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.11-4.30 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.68 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.71 (s, 2H), 7.00 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H)

#### 参考例 152

4- [N- (4-メチルフェニル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン・塩酸塩の合成:



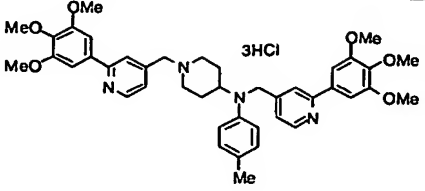
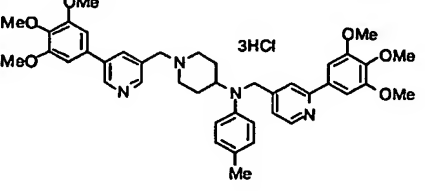
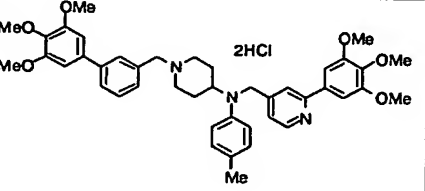
1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- (4-メチルフェニル) -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン (1.03g) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

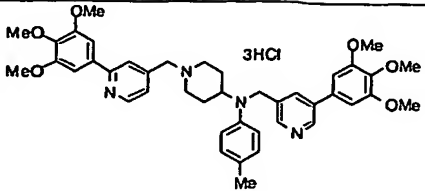
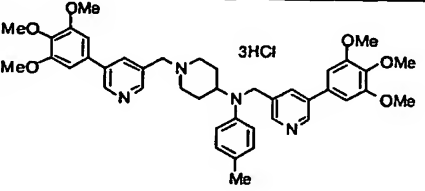
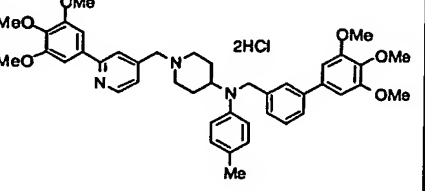
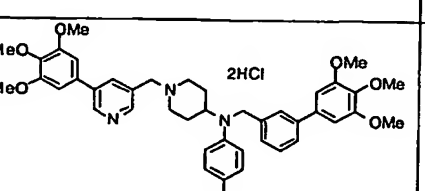
収量: 882mg (97%)

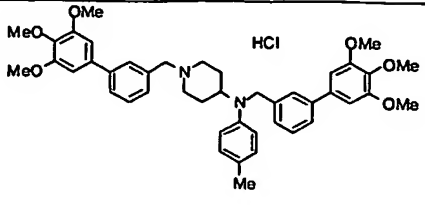
#### 製造例 119 から 126

これらの化合物は参考例 148、150、152 で得られたアミン体と参考例 3、42、48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得ら

れた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基のNMRデータを以下に示す。

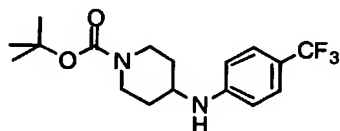
製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
119		66%	1.70-1.82 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.64 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.01 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
120		41%	1.60-1.91 (m, 4H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.63 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).
121		69%	1.67-1.80 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.63 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.12-7.15 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=5.0 Hz).

122		47%	1.55-2.00 (m, 4H), 2.12-2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.93-3.10 (m, 2H), 3.60(br, 2H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.69 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.19-7.27 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.64 (d, 1H, J=2.2 Hz).
123		34%	1.67-1.98 (m, 4H), 2.10-2.38 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.85-3.10 (m, 2H), 3.53-3.67 (s, 2H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.68 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.77(br, 1H), 8.47-8.53 (m, 2H), 8.63 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.70 (s, 1H).
124		91%	1.73-1.92 (m, 4H), 2.12-2.26 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.67 (d, 2H, J=7.8 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.99 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.18-7.25 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.7 Hz).
125		74%	1.70-1.92 (m, 4H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.23 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.77

			(s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).
126		84%	1.71-1.88 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.66 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.98 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.22-7.47 (m, 8H).

## 参考例 153

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]ピペリジンの合成:



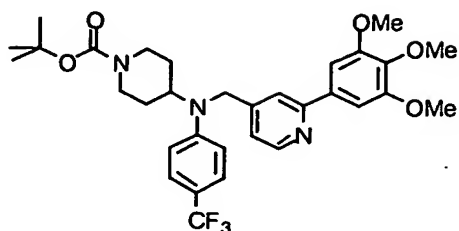
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と 4-(トリフルオロメチル)アニリン (3.85 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を白色粉末として得た。

収率: 3.30 g (40%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30-1.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.32-3.52 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 2H), 6.59 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.39 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz)

## 参考例 154

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



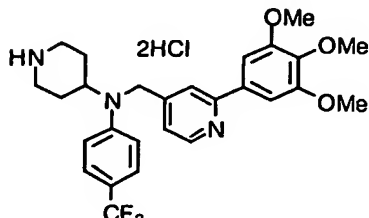
1- (tert-ブトキシカルボニル) - 4- [ [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] ピペリジン (688mg) と 4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (588mg) とを製造例9と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 412mg (34%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.18-4.33 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.73 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (d, 1H,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.13 (s, 2H), 7.44 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例155

4- [N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン・2塩酸塩の合成:



1- (tert-ブトキシカルボニル) - 4- [N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジ

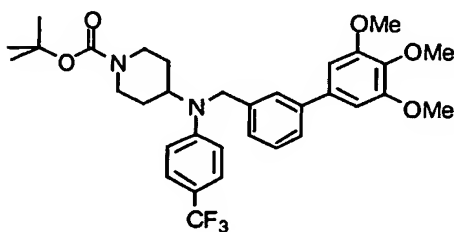


ン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (412mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 359mg (91%)

#### 参考例156

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成:



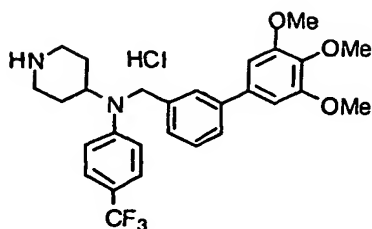
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[ [4-(トリフルオロメチル)フェニル] アミノ] ピペリジン (689mg) と 3-(3,4,5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (586mg) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 522mg (44%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.76-2.87 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.76 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19 (s, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.33-7.44 (m, 5H)

#### 参考例157

4-[N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン・塩酸塩の合成:



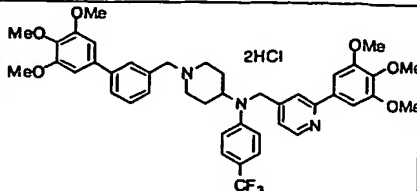
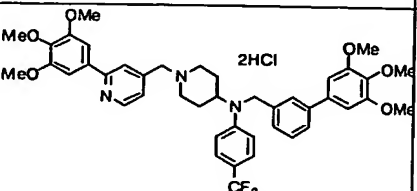
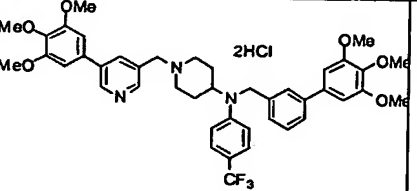
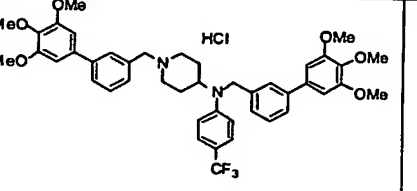
1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン (522mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 460mg (99%)

製造例127から132

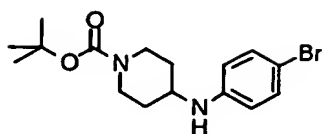
これらの化合物は参考例155、157で得られたアミン体と参考例3、42、48で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基のNMRデータを以下に示す。

製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
127		72%	1.74-1.92 (m, 4H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.60 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
128		51%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.43 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=1.1 Hz).

			8 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).
129		59%	1.72-1.88 (m, 4H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.08 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.12 (s, 2H), 7.29 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.40-7.52 (m, 5H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz).
130		81%	1.78-1.94 (m, 4H), 2.15-2.27 (m, 2H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.74 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.34-7.45 (m, 5H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
131		54%	1.75-1.90 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.72-6.77 (m, 4H), 7.18 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.33-7.43 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.9 Hz), 8.69 (d, 1H, J=1.9 Hz).
132		67%	1.76-1.88 (m, 4H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.32-7.47 (m, 8H).

## 参考例 158

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4-ブロモフェニル)アミノピペリジンの合成:



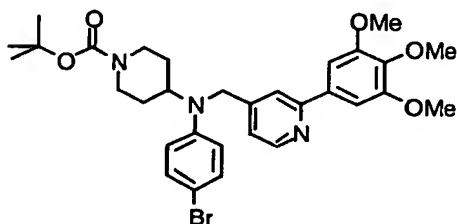
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と 4-ブロモアニリン (4.11 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を白色粉末として得た。

収率: 3.09 g (36%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25–1.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.97–2.05 (m, 2H), 2.86–2.96 (m, 2H), 3.33–3.42 (m, 2H), 3.47–3.57 (m, 1H), 3.96–4.12 (m, 2H), 6.47 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (d, 2H,  $J=9.0$  Hz)

#### 参考例 159

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4-ブロモフェニル)アミノピペリジン (711 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588 mg) とを製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

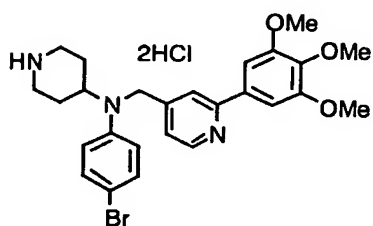
収量: 607 mg (50%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.5

0-1.64 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.74-2.88 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.14-4.32 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.59 (d, 2H,  $J=9.1$  Hz), 7.10 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz), 7.14 (s, 2H), 7.28 (d, 2H,  $J=9.1$  Hz), 7.50 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz)

#### 参考例 160

4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

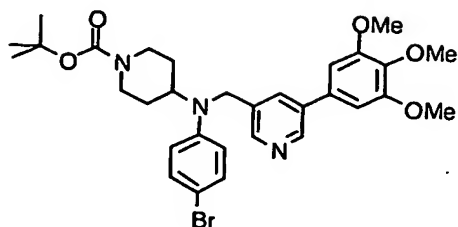


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (607mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 541mg (93%)

#### 参考例 161

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



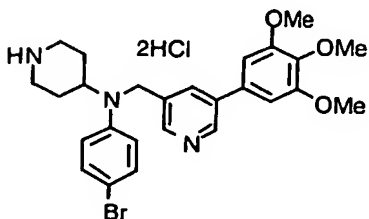
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]ピペリジン(711mg)と5-クロロメチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(588mg)とを製造例9と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 347mg (28%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.72-2.87 (m, 2H), 3.82-3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.14-4.33 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.63 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.65 (s, 2H), 7.28 (d, 2H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.61 (s, 1H), 8.47 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.67 (d, 1H,  $J=2.2\text{Hz}$ )

参考例162

4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



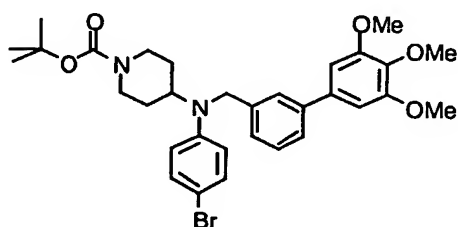
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メ

チル] アミノ] ピペリジン (347 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 302 mg (91%)

#### 参考例 163

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成:



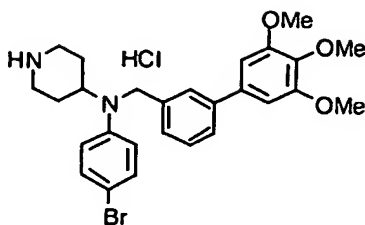
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブロモフェニル)アミノ]ピペリジン (711 mg) と 3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド (586 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.14 g (93%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.52–1.67 (m, 2H), 1.80–1.89 (m, 2H), 2.72–2.86 (m, 2H), 3.84–3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.11–4.32 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.62 (d, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 6.69 (s, 2H), 7.19 (d, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.25 (d, 2H,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.32–7.42 (m, 3H)

#### 参考例 164

4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン・塩酸塩の合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン(1.03g)を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

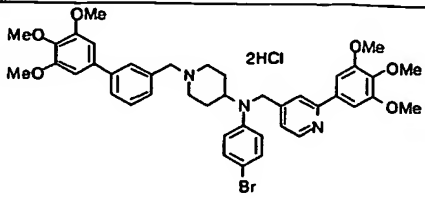
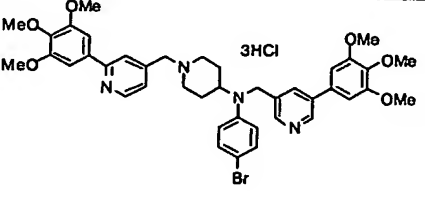
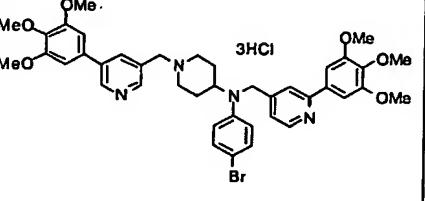
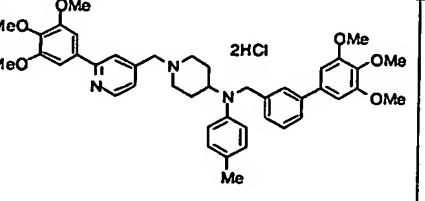
収量: 973mg (84%)

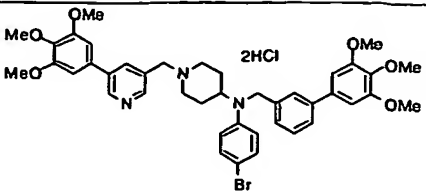
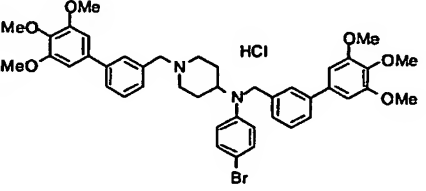
製造例133から140

これらの化合物は参考例160、162、164で得られたアミン体と参考例3、42、48で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基のNMRデータを以下に示す。

製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
133		52%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.57 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.26 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
134		56%	1.68-1.88 (m, 4H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.74

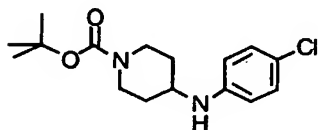


			(s, 2H), 7.09 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.26 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.55 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.0 Hz).
135		65%	1.70-1.86 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.56 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.09 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz).
136		49%	1.77-1.93 (m, 4H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.94-3.10 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.61 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.65 (s, 2H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.62 (br, 2H), 8.47 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.66 (d, 1H, J=2.0 Hz).
137		50%	1.70-1.92 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.67-4.08 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.60 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.64 (s, 2H), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (br, 1H), 8.45 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.0 Hz).
138		81%	1.75-1.90 (m, 4H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.60 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.69 (s, 2H), 7.18-7.27 (m, 6H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).

139		80%	1.72-1.90 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.60 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.68 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.24 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.70 (s, 1H).
140		78%	1.72-1.88 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.59 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.68 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.21-7.47 (m, 9H).

## 参考例 165

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]ピペリジンの合成:



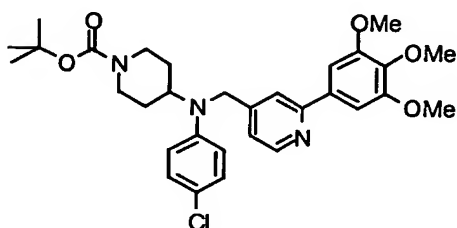
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と 4-クロロアニリン (3.05 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を白色粉末として得た。

収率: 3.80 g (49%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24-1.38 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.51 (br, 1H), 6.52 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.11 (d, 2H, J=9.0 Hz)

## 参考例 166

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-クロロフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



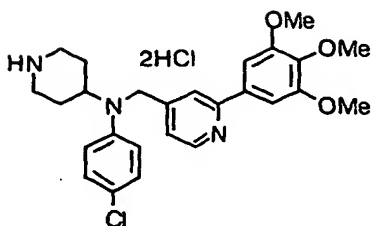
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]ピペリジン(621mg)と4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(588mg)とを製造例9と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 789mg (69%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.64 (s, 2H), 6.64 (d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.14 (d, 1H,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.15 (d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.51 (s, 2H), 8.57 (d, 2H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

## 参考例 167

4-[N-(4-クロロフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

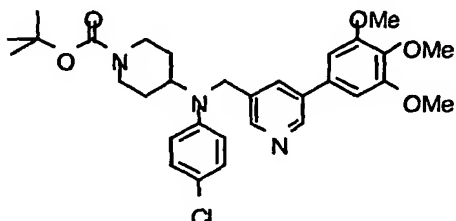


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-(4-chlorophenyl)-N-([2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-4-yl]methyl)amino]piperazine (789 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：673 mg (90%)

#### 参考例 168

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-(4-chlorophenyl)-N-([3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-5-yl]methyl)amino]piperazine の合成：



1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[(4-chlorophenyl)amino]piperazine (621 mg) と 5-chloromethyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridine (588 mg) とを製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

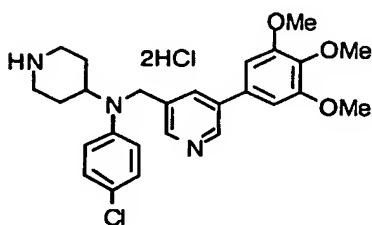
収量：268 mg (24%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.56–1.76 (m, 2H), 1.80–1.90 (m, 2H), 2.76–2.83 (m, 2H), 3.86–3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.15–4.30 (m, 2H), 4.50 (s, 2H)

), 6.66 (s, 2H), 6.68 (d, 2H,  $J=9.2$  Hz), 7.15 (d, 2H,  $J=9.0$  Hz), 7.63 (s, 1H), 8.47 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz), 8.66 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz)

#### 参考例 169

4-[N-(4-クロロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

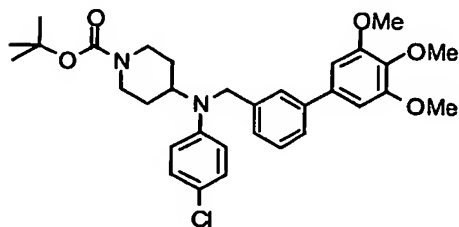


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-クロロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (268 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 233 mg (91%)

#### 参考例 170

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-クロロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]ピペリジン (622 mg) と 3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベ

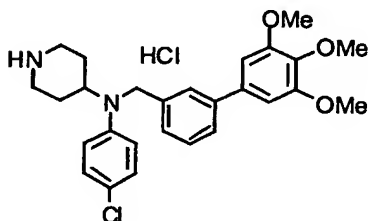
ンジルクロリド (586 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.04 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.58–1.67 (m, 2H), 1.82–1.91 (m, 2H), 2.74–2.86 (m, 2H), 3.85–3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.35–4.41 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.66 (d, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 6.70 (s, 2H), 7.12 (d, 2H,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (d, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.33–7.43 (m, 3H)

#### 参考例 171

4-[N-(4-クロロフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン・塩酸塩の合成:

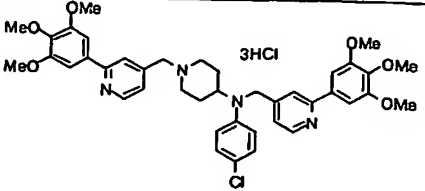
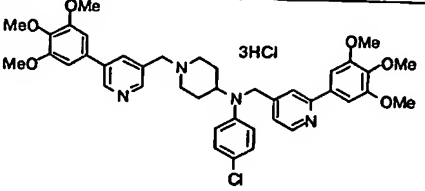
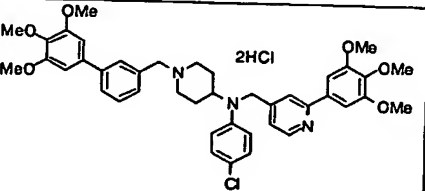
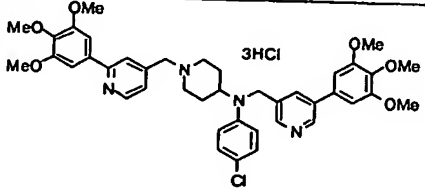


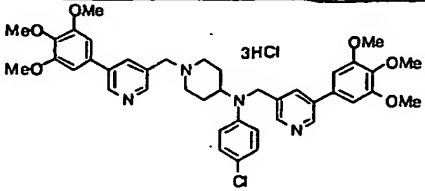
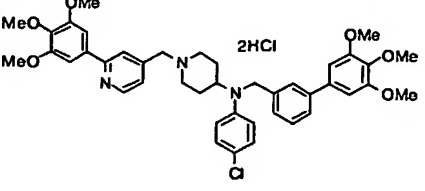
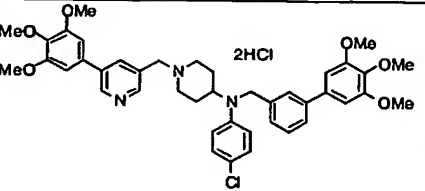
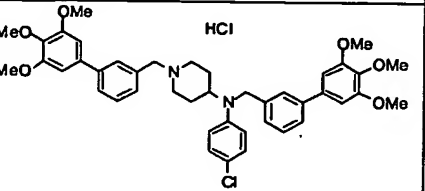
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-クロロフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン (1.04 g) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 899 mg (97%)

#### 製造例 141 から 148

これらの化合物は参考例 167、169、171 で得られたアミン体と参考例 3、42、48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基の NMR データを以下に示す

製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
141		66%	1.71-1.90 (m, 4H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.62 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.10-7.16 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
142		67%	1.69-1.90 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.75 (s, 2H), 7.10 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.13 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.55 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (d, 1H, J=1.8 Hz).
143		70%	1.65-1.88 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.97-3.07 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90-3.93 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.61 (d, 2H, J=8.2 Hz), 6.76 (s, 2H), 7.07-7.14 (m, 5H), 7.28 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz).
144		57%	1.56-1.93 (m, 4H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.64-6.70 (m, 4H), 7.13 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.63 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.66 (d, 1H, J=2.2 Hz).

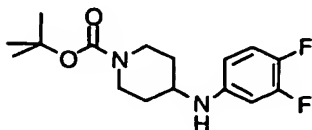
145		70%	1.71-1.92 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 2H), 2.94-3.07 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.69-3.81 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.63-6.68 (m, 4H), 6.75 (s, 2H), 7.13 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.70 (s, 1H).
146		78%	1.75-1.91 (m, 4H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.65 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.68 (s, 2H), 7.11 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
147		63%	1.72-1.89 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.64 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.68 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.19 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.2 Hz).
148		68%	1.72-1.87 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.64 (dt, 2H, J=9.3 Hz, 2.9 Hz), 6.68 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.10 (dt, 2H, J=9.0 Hz, 2.8 Hz), 7.19 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.24-7.47 (m, 7H).

## 参考例 172

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(3,4-ジメロロフェニル



）アミノ] ピペリジンの合成：



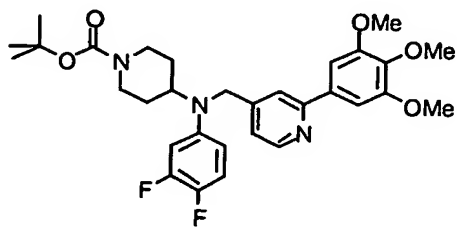
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と 3,4-ジフルオロアニリン (3.09 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を白色粉末として得た。

収率：4.66 g (62%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.24–1.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.97–2.05 (m, 2H), 2.85–2.96 (m, 2H), 3.26–3.36 (m, 1H), 3.38–3.52 (m, 1H), 3.96–4.14 (m, 2H), 6.22–6.28 (m, 1H), 6.38 (ddd, 1H,  $J=12.7\text{ Hz}$ ,  $6.6\text{ Hz}$ ,  $2.9\text{ Hz}$ ), 6.94 (dd, 1H,  $J=19.1\text{ Hz}$ ,  $9.0\text{ Hz}$ )

参考例 173

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成：



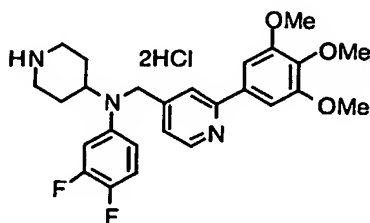
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]ピペリジン (625 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588 mg) とを製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量：534mg (47%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.50–1.70 (m, 2H), 1.82–1.90 (m, 2H), 2.73–2.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.15–4.30 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.33–6.39 (m, 1H), 6.52 (ddd, 1H,  $J=13.6\text{Hz}$ , 6.4Hz, 3.1Hz), 6.98 (dd, 1H,  $J=19.1\text{Hz}$ , 9.2Hz), 7.11 (dd, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1.3Hz), 7.16 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ )

#### 参考例174

4-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成：

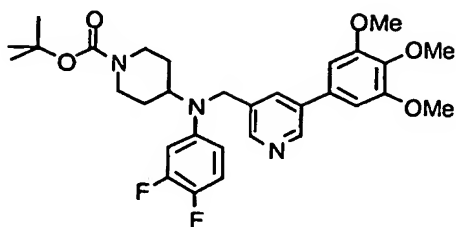


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (534mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：442mg (87%)

#### 参考例175

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成：

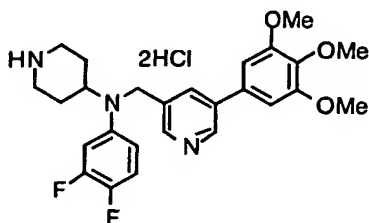


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[ (3, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] ピペリジン (625mg) と 5-クロロメチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (588mg) とを製造例9と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量：350mg (31%)

#### 参考例176

4-[N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-[[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成：

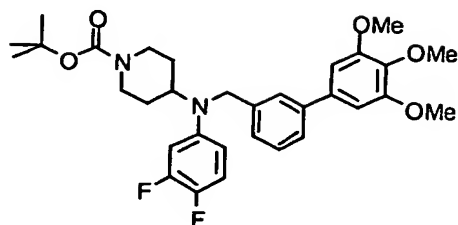


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-[[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (350mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：305mg (92%)

#### 参考例177

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-[[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成：



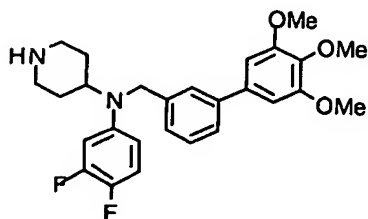
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]ピペリジン(625mg)と3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド(586mg)とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.04g (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.78 (tt, 1H,  $J=11.8\text{Hz}$ ,  $3.8\text{Hz}$ ), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.12-4.30 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.54 (dd, 1H,  $J=13.9\text{Hz}$ ,  $6.8\text{Hz}$ ,  $2.9\text{Hz}$ ), 6.71 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H,  $J=19.2\text{Hz}$ ,  $9.2\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.36-7.43 (m, 3H)

参考例178

4-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン・塩酸塩の合成:



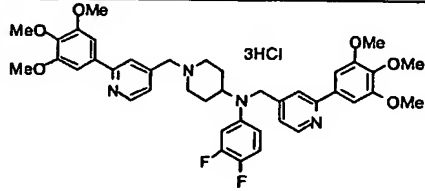
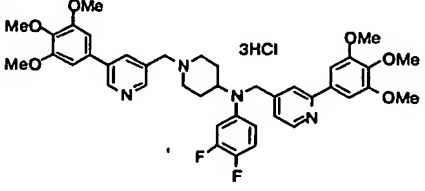
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピ

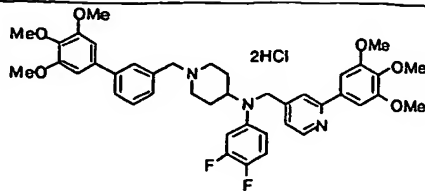
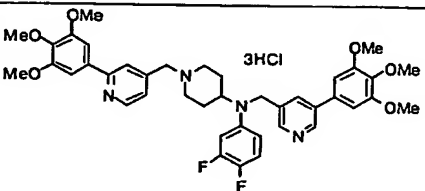
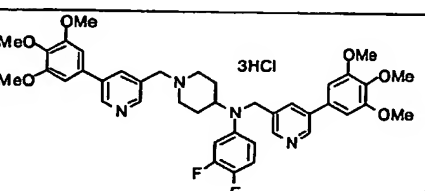
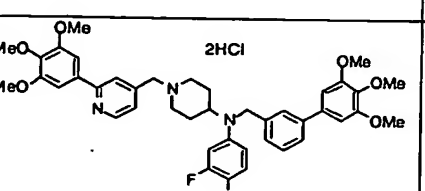
ペリジン (980 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

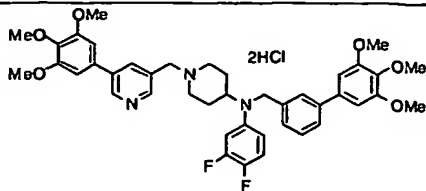
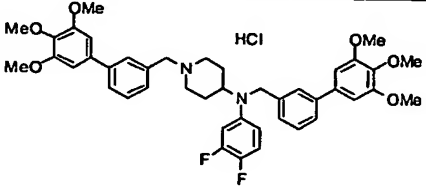
収量: 819 mg (94%)

製造例 149 から 156

これらの化合物は参考例 174、176、178 で得られたアミン体と参考例 3、42、48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基の NMR データを以下に示す。

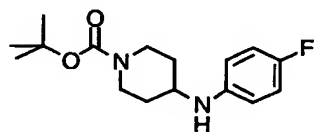
製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
149		67%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.31-6.37 (m, 1H), 6.51 (ddd, 1H, J=13.9 Hz, 6.6 Hz, 3.1 Hz), 6.96 (dd, 1H, J=19.2 Hz, 9.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
150		47%	1.67-1.79 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 12H), 4.47 (s, 2H), 6.30-6.36 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H, J=13.9 Hz, 6.6 Hz, 3.1 Hz), 6.75 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, J=19.0 Hz, 9.4 Hz), 7.10 (d, 1H, J=4.1 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).

151		53%	1.68-1.87 (m, 4H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.33-6.35 (m, 1H), 6.50 (ddd, 1H, J=13.9 Hz, 6.4 Hz, 2.9 Hz), 6.76 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H, J=19.2 Hz, 9.4 Hz), 7.09 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, J=7.3 Hz, 7.3 Hz), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=5.1 Hz).
152		50%	1.72-1.96 (m, 4H), 2.12-2.28 (m, 2H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 9H), 3.96 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.36-6.43 (m, 1H), 6.55 (ddd, 1H, J=13.7 Hz, 6.6 Hz, 2.9 Hz), 6.67 (s, 2H), 6.96 (dd, 1H, J=19.1 Hz, 9.2 Hz), 7.21 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 1.2 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.61(br, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.67 (d, 1H, J=2.0 Hz).
153		61%	1.71-1.90 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.57-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 9H), 3.93 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.32-6.43 (m, 1H), 6.54 (ddd, 1H, J=13.6 Hz, 6.4 Hz, 2.7 Hz), 6.67 (s, 2H), 6.73-6.78 (m, 3H), 6.96 (dd, 1H, J=18.9 Hz, 9.6 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.66 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.0 Hz).
154		82%	1.74-1.90 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.34-6.40 (m, 1H), 6.52 (ddd, 1H, J=14.1 Hz, 6.6 Hz, 3.1 Hz), 6.70 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H, J=1

			9.2 Hz, 9.4 Hz), 7.17-7.26 (m, 4 H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
155		75%	1.74-1.90 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 3 H), 3.93 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.52 (ddd, 1 H, J=14.3 Hz, 3.7 Hz, 2.9 Hz), 6.69 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H, J=19.1 Hz, 9.8 Hz), 7.1 9 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.69 (s, 1H).
156		79%	1.72-1.88 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.92 (s, 6 H), 4.45 (s, 2H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.51 (ddd, 1H, J=13.9 Hz, 6.6 Hz, 3.0 Hz), 6.69 (s, 2H), 6. 76 (s, 2H), 6.93 (dd, 1H, J=19.3 Hz, 9.5 Hz), 7.19 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.25-7.47 (m, 7H).

## 参考例 179

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) と 4-フルオロアニリン (2.66 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を白色粉末として得た。

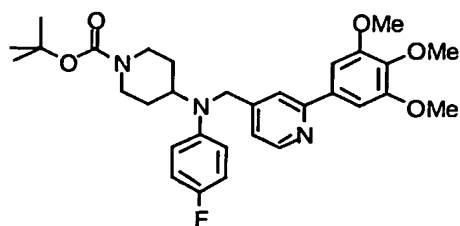
収率: 4.99 g (71%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23-1.36 (m, 2H

), 1.46 (s, 9H), 1.97–2.05 (m, 2H), 2.84–2.96 (m, 2H), 3.30–3.39 (m, 2H), 3.96–4.14 (m, 2H), 6.51–6.57 (m, 2H), 6.84–6.91 (m, 2H)

#### 参考例180

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]ピペリジン (589mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588mg) とを製造例9と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

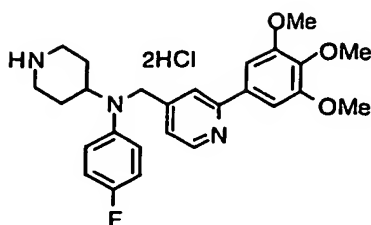
収量: 702mg (64%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.48–1.64 (m, 2H), 1.81–1.90 (m, 2H), 2.72–2.85 (m, 2H), 3.69–3.98 (m, 1H), 3.89 (br, 3H), 3.94 (m, 6H), 4.16–4.28 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.66–6.73 (m, 2H), 6.91 (dd, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ,  $9.2\text{ Hz}$ ), 7.12–7.16 (m, 3H), 7.53 (s, 1H)

#### 参考例181

4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



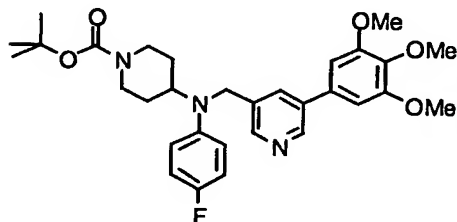


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-(4-fluorophenyl)-N-[[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-4-yl]methyl]amino]piperidine (702 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：561 mg (84%)

#### 参考例 182

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-(4-fluorophenyl)-N-[[3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pyridin-5-yl]methyl]amino]piperidine の合成：



1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[(4-fluorophenyl)amino]piperidine (589 mg) と 5-クロロメチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588 mg) とを製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

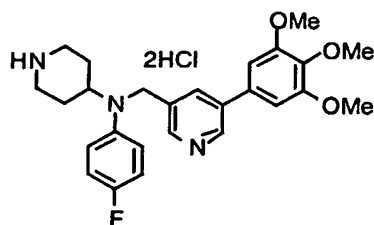
収量：190 mg (17%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.50-1.73 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.71 (tt, 1H,  $J=11.7\text{ Hz}$ ,  $3.1\text{ Hz}$ ), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.12-4.30 (m, 2H)

), 4.45 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.73–6.78 (m, 2H), 6.91 (dd, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ,  $8.2\text{ Hz}$ ), 7.65 (s, 1H), 8.49 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.65 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ )

#### 参考例 183

4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:

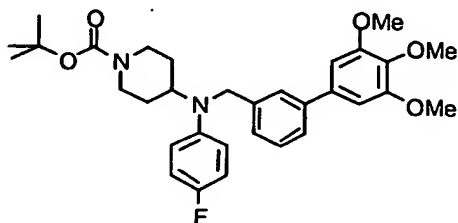


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (190 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 165 mg (91%)

#### 参考例 184

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成:



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-フルオロフェニル)ア

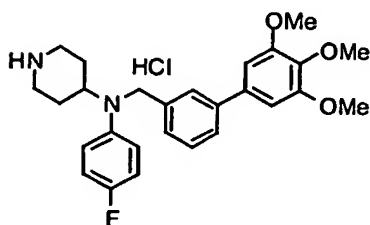
ミノ] ピペリジン (589mg) と 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (586mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.01g (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (s, 9H), 1.51–1.65 (m, 2H), 1.82–1.90 (m, 2H), 2.82–2.84 (m, 2H), 3.78 (tt, 1H,  $J=11.7\text{Hz}$ ,  $3.5\text{Hz}$ ), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.10–4.30 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.68–6.73 (m, 4H), 6.89 (dd, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $8.2\text{Hz}$ ), 7.21–7.25 (m, 1H), 7.32–7.41 (m, 3H)

#### 参考例 185

4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン・塩酸塩の合成:



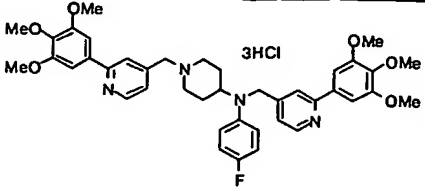
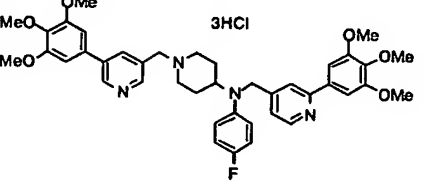
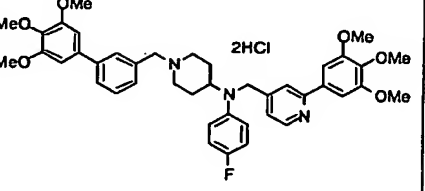
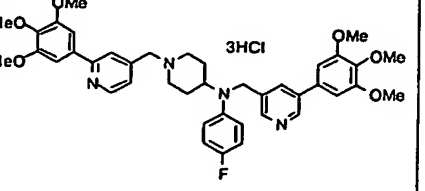
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] アミノ] ピペリジン (1.01g) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

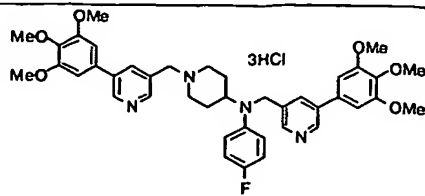
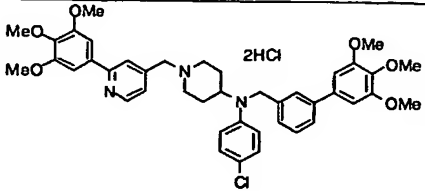
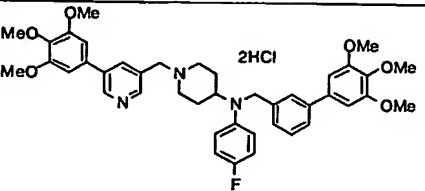
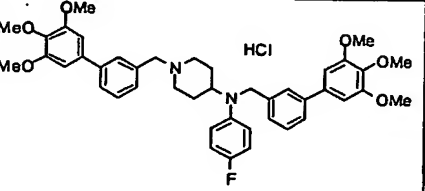
収量: 790mg (88%)

#### 製造例 157 から 164

これらの化合物は参考例 181、183、185 で得られたアミン体と参考例 3、42、48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得ら

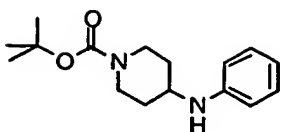
れた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基のNMRデータを以下に示す。

製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$
157		62%	1.60-1.82 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.64-3.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 4.48 (s, 2H), 6.65-6.70 (m, 2H), 6.90 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 8.8 Hz), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).
158		53%	1.66-1.95 (m, 4H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.63-6.70 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.90 (dd, 1H, J=9.2 Hz, 9.2 Hz), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.70 (d, 1H, J=5.9 Hz).
159		51%	1.64-1.90 (m, 4H), 2.07-2.20 (m, 4H), 2.97-3.08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.62-6.70 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz).
160		49%	1.74-1.98 (m, 4H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.90-3.12 (m, 2H), 3.53-3.73 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.90 (dd, 2H,

			J=8.8 Hz, 8.8 Hz), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.65 (br, 2H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.64 (d, 1H, J=2.2 Hz).
161		26%	1.67-1.97 (m, 4H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.56-3.68 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.69-6.80 (m, 4H), 6.84-6.93 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.77 (br, 1H), 8.48 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.64 (d, 1H, J=1.9 Hz), 8.70 (s, 1H).
162		83%	1.72-1.92 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.51 (s, 1H), 6.66-6.71 (m, 4H), 6.88 (dd, 2H, J=8.6 Hz, 8.6 Hz), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.39 (d, 2H, J=5.4 Hz, 5.1 Hz), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
163		68%	1.68-1.87 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 6.66-6.70 (m, 6H), 6.88 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 8.8 Hz), 7.19-7.40 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.70 (s, 1H).
164		74%	1.70-1.90 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.87 (dd, 2H, J=9.0 Hz, 9.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.25-7.48 (m, 9H).

## 参考例 186

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルアミノピペリジンの合成



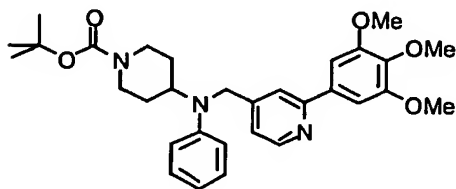
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (5.00 g) とアニリン (2.23 g) とを参考例 37 と同様に反応させ、標記化合物を白色粉末として得た。

収率: 3.77 g (57%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25–1.38 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.00–2.07 (m, 2H), 2.87–2.97 (m, 2H), 3.38–3.53 (m, 2H), 3.96–4.14 (m, 2H), 6.57–6.62 (m, 2H), 6.70 (tt, 1H,  $J=6.2\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (dd, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $7.2\text{ Hz}$ )

#### 参考例 187

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-フェニル-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



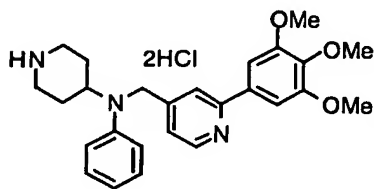
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルアミノピペリジン (553 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588 mg) とを製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 760 mg (71%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.53–1.63 (m, 2H), 1.83–1.91 (m, 2H), 2.76–2.90 (m, 2H), 3.86–3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.14–4.32 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.71–6.78 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.21 (dd, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $7.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H,  $J=5.1\text{ Hz}$ )

#### 参考例 188

4- [N-フェニル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン・2 塩酸塩の合成:

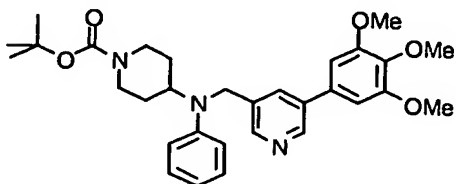


1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N-フェニル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン (760 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 652 mg (90%)

#### 参考例 189

1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N-フェニル-N- [ [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-5-イル] メチル] アミノ] ピペリジンの合成:



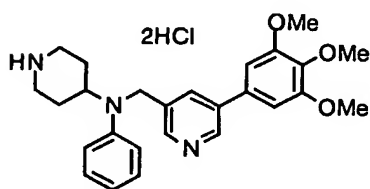
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルアミノピペリジン (53mg) と 5-クロロメチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588mg) とを製造例9と同様に処理し、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 222mg (21%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.52-1.67 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 3.88-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.14-4.31 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.74-6.80 (m, 3H), 7.21 (dd, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $7.2\text{Hz}$ ), 7.67 (s, 1H), 8.50 (d, 1H,  $J=5.3\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 8.66 (d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ )

#### 参考例190

4-[N-フェニル-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



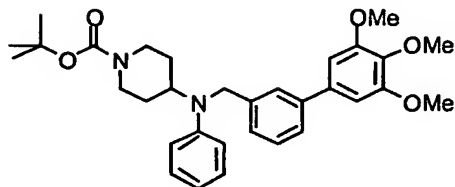
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-フェニル-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン (222mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 197mg (94%)

#### 参考例191



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-フェニル-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジンの合成:



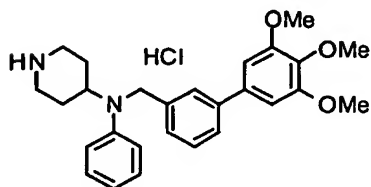
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルアミノピペリジン (53 mg) と 3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド (86 mg) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を淡黄色不定形晶として得た。

収量: 1.06 g (100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.52–1.68 (m, 2H), 1.83–1.92 (m, 2H), 2.73–2.86 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.94 (tt, 1H,  $J=11.7\text{ Hz}$ , 3.3 Hz), 4.14–4.30 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.69–6.78 (m, 6H), 7.17–7.27 (m, 2H), 7.32–7.42 (m, 3H)

#### 参考例192

4-[N-フェニル-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン・塩酸塩の合成:



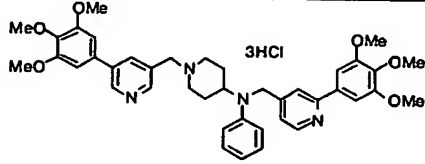
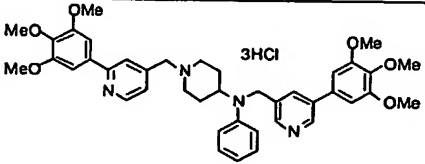
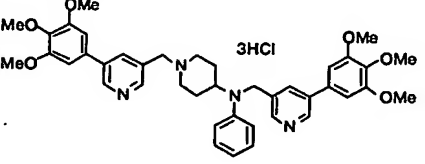
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-フェニル-N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]アミノ]ピペリジン (1.06

g) を参考例 9 4 と同様に処理し、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量：909mg (97%)

製造例 165 から 169

これらの化合物は参考例 188、190、192 で得られたアミン体と参考例 3、48 で得られたクロル体とを反応させることによって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基の NMR データを以下に示す。

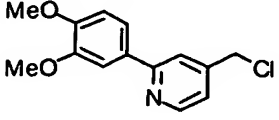
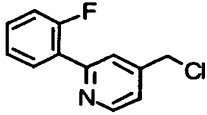
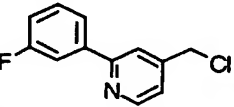
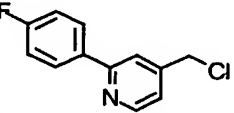
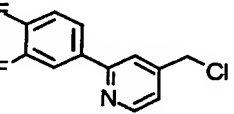
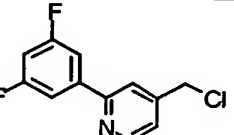
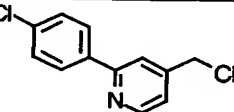
製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
165		53%	1.63-1.81 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.80-4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.69-6.77 (m, 5H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.55 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.70 (s, 1H).
166		50%	1.85-2.04 (m, 4H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.92-3.25 (m, 2H), 3.60-3.77 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.72-6.81 (m, 4H), 7.17-7.30 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.65 (d, 1H, J=2.0 Hz).
167		43%	1.72-1.92 (m, 4H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.78-4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.70-6.78 (m, 5H), 7.19 (dd, 2H, J=8.2 Hz, 8.2 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.51 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.65 (d, 1H, J=1.9 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.2 Hz).

168		82%	<p>1.75-1.92 (m, 4H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.80-3.94 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 6.67-6.77 (m, 5H), 7.15-7.27 (m, 5H), 7.34 (dd, 1H, <math>J=7.4</math> Hz, 7.4 Hz), 7.39 (d, 1H, 7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, <math>J=5.1</math> Hz).</p>
169		65%	<p>1.72-1.91 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.79-4.00 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.66-6.77 (m, 7H), 7.18 (dd, 2H, <math>J=7.4</math> Hz, 7.4 Hz), 7.24 (d, 1H, <math>J=7.4</math> Hz), 7.33 (dd, 1H, <math>J=7.4</math> Hz, 7.4 Hz), 7.38 (d, 1H, <math>J=7.6</math> Hz), 7.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, <math>J=1.6</math> Hz), 8.69 (d, 1H, <math>J=2.2</math> Hz).</p>

参考例 193 から 203

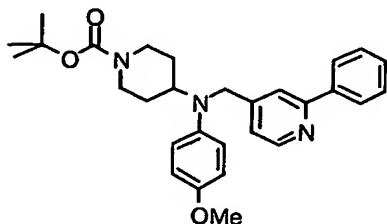
これらの化合物は、参考例 1 から 3 までの方法を用いて調製した。構造と NMR データを下に示した。

参考例	構造	NMR data (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ
193		4.61 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.75 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.69 (d, 1H, J=4.9 Hz).
194		3.87 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.08 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 1.4 Hz), 7.38 (dt, 1H, J=7.4 Hz, 1.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 1.8 Hz), 7.84 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J=5.1 Hz)
195		3.90 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.87-7.03 (1H, m), 7.39 (t, 1H, 7.8Hz), 7.50-7.66 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, J=5.1 Hz)
196		1.45 (t, 3H, J=7.0 Hz), 4.12 (q, 2H, J=7.0 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.99 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.18 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.63 (d, 1H, J=5.1 Hz)

197		3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.21 (d, 1H, J=4.1 Hz), 7.53 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.70 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=5.1 Hz)
198		4.61 (s, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.98 (1H, dt, J=8.0 Hz, 2.0 Hz), 8.73 (d, 1H, J=5.1 Hz)
199		4.61 (s, 2H), 7.13 (1H, dt, J=8.4 Hz, 2.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.40-7.79 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 8.69 (d, 1H, J=5.0 Hz)
200		4.60 (s, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.25 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.95-8.03 (m, 2H), 8.66 (d, 1H, J=5.1 Hz)
201		4.61 (s, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H), 8.76 (d, 1H, J=4.9 Hz)
202		4.61 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.31 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J=5.1 Hz)
203		4.61 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.68 (s, 1H, J=4.9 Hz)

## 参考例 204

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[(2-フェニルピリジン-4-イル)メチル]アミノ]ピペリジンの合成:



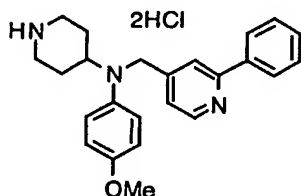
4-(p-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン (612mg) と 4-クロロメチル-2-フェニルピリジン (204mg) とを

製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：407mg (43%)

参考例 205

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[(2-フェニルピリジン-4-イル)メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成：

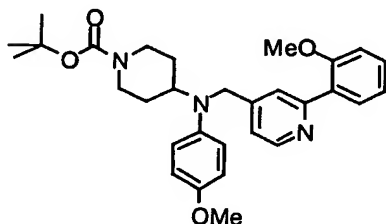


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[(2-フェニルピリジン-4-イル)メチル]アミノ]ピペジリン (407mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：365mg (95%)

参考例 206

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(2-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]ピペリジンの合成：

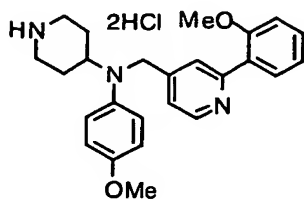


4-(p-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン (306mg) と 4-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン (234mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：237mg (72%)

参考例 207

4- [N- (4-メトキシフェニル) -N- [ [2- (2-メトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン・2 塩酸塩の合成:

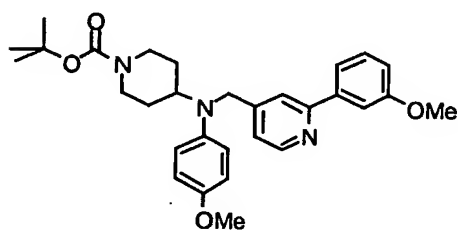


1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- (4-メトキシフェニル) -N- [ [2- (2-メトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペジリン (360 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 365 mg (65%)

#### 参考例 208

1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- [N- (4-メトキシフェニル) -N- [ [2- (3-メトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジンの合成:

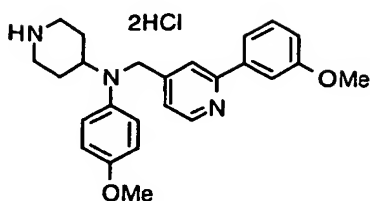


4- (p-アニシジノ) -1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン (306 mg) と 4-クロロメチル-2- (3-メトキシフェニル) ピリジン (234 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 550 mg (100%)

#### 参考例 209

4- [N- (4-メトキシフェニル) -N- [ [2- (3-メトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] ピペリジン 2・塩酸塩の合成:

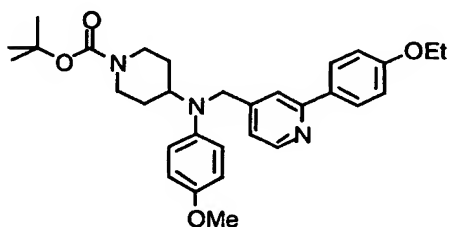


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-(4-methoxyphenyl)-N-[[2-(3-methoxyphenyl)pyridin-4-yl]methyl]amino]ピペジリン (550 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：436 mg (85%)

#### 参考例 210

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[2-(4-ethoxyphenyl)pyridin-4-yl]methyl-N-(4-methoxyphenyl)amino]ピペリジンの合成：

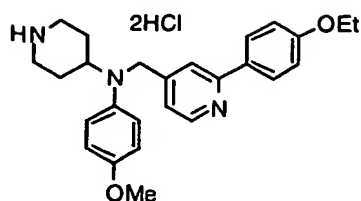


4-(p-アニシジノ)-1-(tert-butoxycarbonyl)ピペリジン (306 mg) と 4-クロロメチル-2-(4-エトキシフェニル)ピリジン (248 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：515 mg (99%)

#### 参考例 211

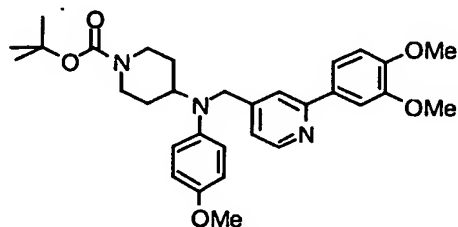
4-[N-[2-(4-エトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン・2 塩酸塩の合成：



1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[2-(4-ethoxyphenyl)ピリジン-4-イル]メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン (515mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を得た。  
収量: 418mg (80%)

#### 参考例212

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジンの合成:

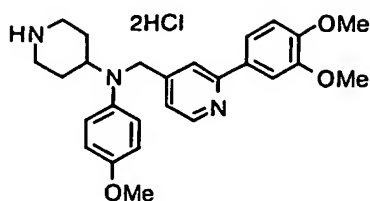


4-(p-アニシジノ)-1-(tert-butoxycarbonyl)ピペリジン (306mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン (264mg) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を得た。  
収量: 600mg (100%)

#### 参考例213

4-[N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成:



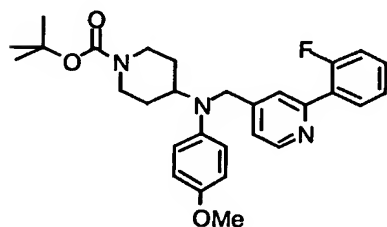


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-4-yl]methyl]-N-(4-methoxyphenyl)amino]piperidine (600 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：416 mg (80%)

#### 参考例 214

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[[2-(2-fluorophenyl)pyridin-4-yl]methyl]-N-(4-methoxyphenyl)amino]piperidine の合成：

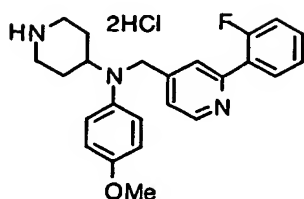


4-(p-アニシジノ)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine (306 mg) と 4-クロロメチル-2-(2-フルオロフェニル)ピリジン (222 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：530 mg (100%)

#### 参考例 215

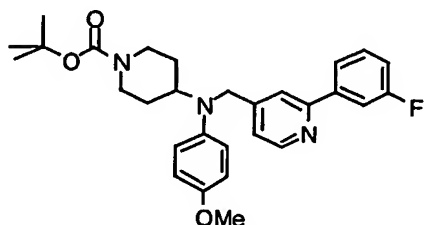
4-[N-[[2-(2-fluorophenyl)pyridin-4-yl]methyl]-N-(4-methoxyphenyl)amino]piperidine・2 塩酸塩 の合成：



1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[2-(2-fluorophenyl)pyridin-4-yl]methyl-N-(4-methoxyphenyl)amino]piperidine (530 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を得た。  
収量：432 mg (85%)

#### 参考例 216

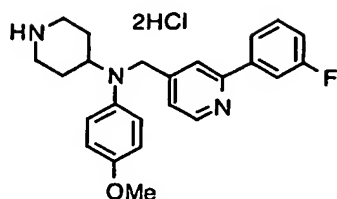
1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[2-(3-fluorophenyl)pyridin-4-yl]methyl-N-(4-methoxyphenyl)amino]piperidine の合成：



4-(p-anisidino)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine (153 mg) と 4-クロロメチル-2-(3-fluorophenyl)pyridine (111 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を得た。  
収量：270 mg (100%)

#### 参考例 217

4-[N-[2-(3-fluorophenyl)pyridin-4-yl]methyl-N-(4-methoxyphenyl)amino]piperidine・2 塩酸塩の合成：

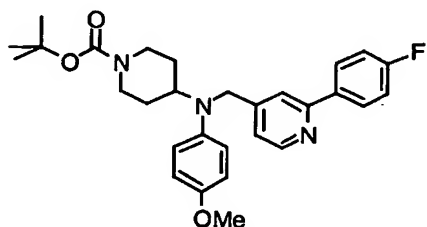


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン (270 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 193 mg (70%)

#### 参考例 218

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジンの合成:

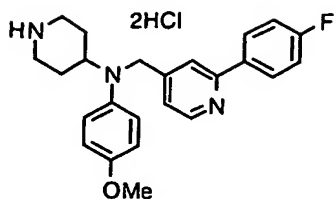


4-(p-アニシジノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン (306 mg) と 4-クロロメチル-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン (222 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 550 mg (100%)

#### 参考例 219

4-[N-[2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン・2 塩酸塩の合成:

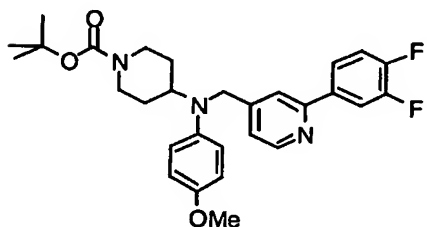


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[2-(4-fluorophenyl)pyridin-4-yl]methyl-N-(4-methoxyphenyl)amino]piperidine (550 mg) を参考例 94 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：439 mg (88%)

#### 参考例 220

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[2-(3,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]methyl-N-(4-methoxyphenyl)amino]piperidine の合成：

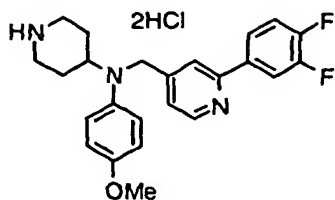


4-(p-アニシジノ)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine (306 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン (240 mg) とを製造例 9 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：590 mg (100%)

#### 参考例 221

4-[N-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)pyridin-4-yl]methyl-N-(4-methoxyphenyl)amino]piperidine・2 塩酸塩の合成：

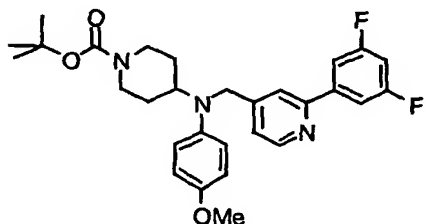


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[[2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン (590mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：483mg (93%)

#### 参考例222

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[[2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジンの合成：

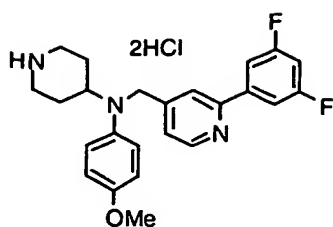


4-(p-アニシジノ)-1-(tert-butoxycarbonyl)ピペリジン (306mg) と 4-クロロメチル-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリジン (240mg) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：530mg (100%)

#### 参考例223

4-[N-[[2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成：

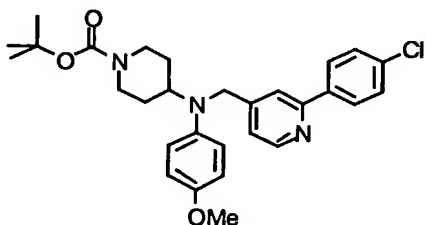


1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[[2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン (530mg) を参考例94と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：418mg (81%)

#### 参考例224

1-(tert-butoxycarbonyl)-4-[N-[[2-(4-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジンの合成：

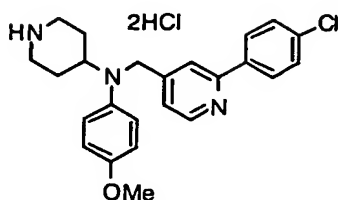


4-(p-アニシジノ)-1-(tert-butoxycarbonyl)ピペリジン (306mg) と4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)ピリジン (238mg) とを製造例9と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：600mg (100%)

#### 参考例225

4-[N-[[2-(4-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン・2塩酸塩の合成：



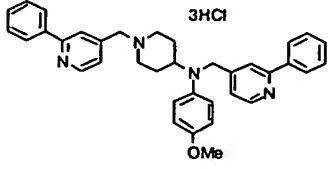
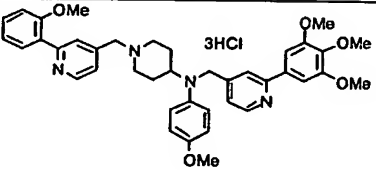
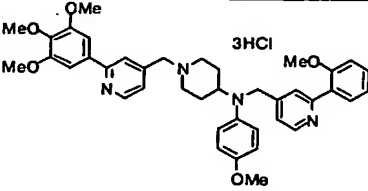
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[2-(4-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル-N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ピペリジン(600mg)を参考例94と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 447mg (86%)

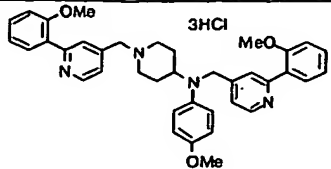
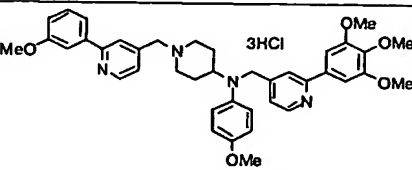
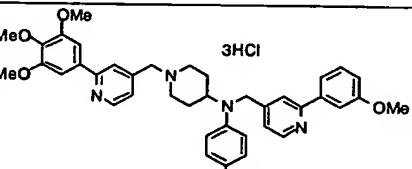
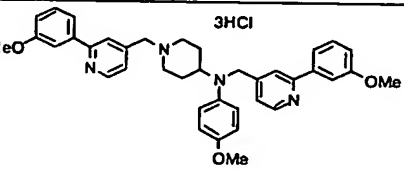
製造例170から202

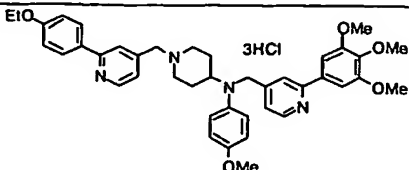
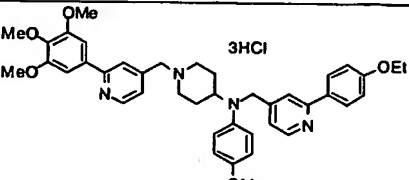
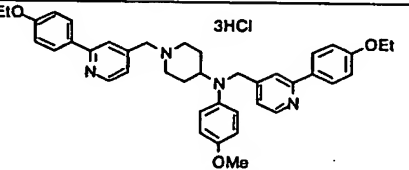
これらの化合物は、参考例96, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225で得られたアミン成分と、参考例3, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203で得られたクロル体との反応によって得られた。得られた遊離塩基は塩酸塩へ変換した。収率と遊離塩基のNMRデータを以下に示す。

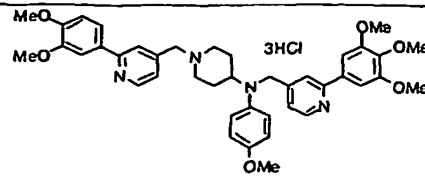
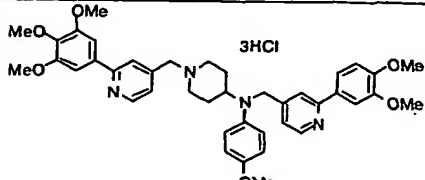
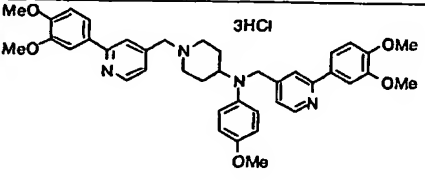
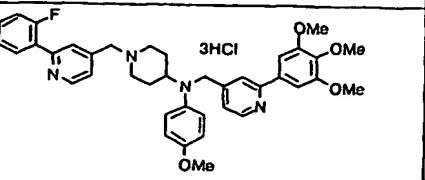
製造例	構造	収率	NMR data (400 MHz, measured as free bases, CDCl <sub>3</sub> ) δ
170		47%	1.67-1.80 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 3H), 6.73 (d, 2H, J=9.4 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.4 Hz), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.99 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=5.1 Hz).
171		55%	1.62-1.80 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 3H), 6.65-6.82 (m, 4H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.99 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=5.1 Hz).

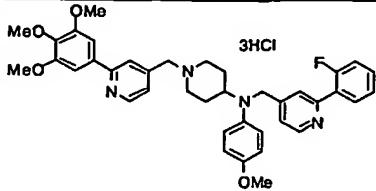
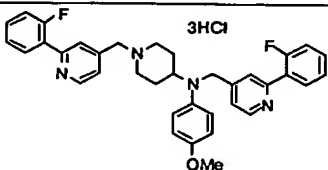
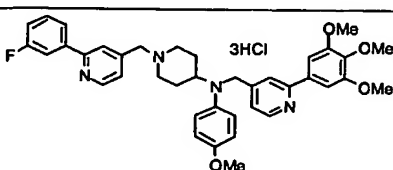
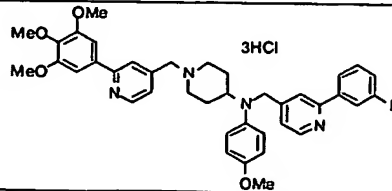
			2H), 6.65-6.83 (m, 4H), 7.14-7.30 (m, 4H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J=7.0 Hz), 8.54-8.61 (m, 2H).
172		54%	1.67-1.92 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.18 (dd, 2H, J=4.9 Hz, 4.9 Hz), 7.36-7.50 (m, 6H), 7.67 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.93 (dd, 2H, J=8.4 Hz, 1.2 Hz), 7.98 (d, 2H, J=8.6 Hz, 1.4 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.1 Hz).
173		100%	1.66-1.79 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.98 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.07 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=4.9 Hz).
174		94%	1.70-1.80 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.05 (dt, 1H, J=7.3 Hz, 1.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.20 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.22 (2H, s), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 8.56-8.60 (m, 2H).

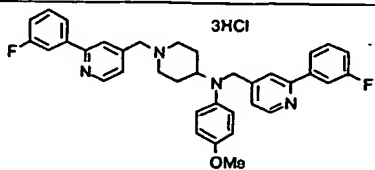
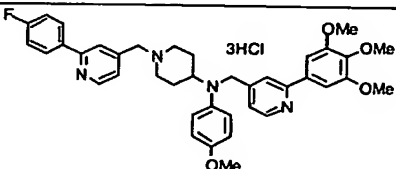
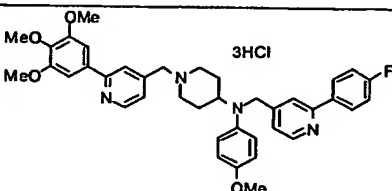
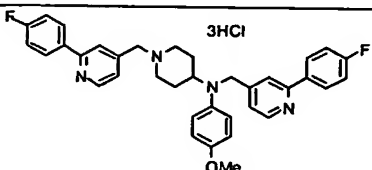


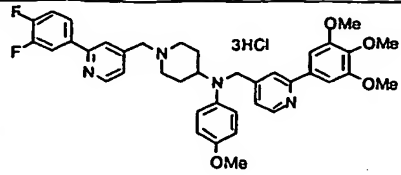
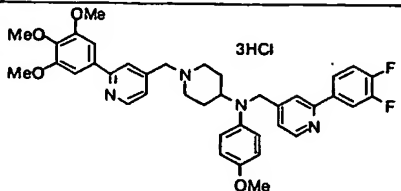
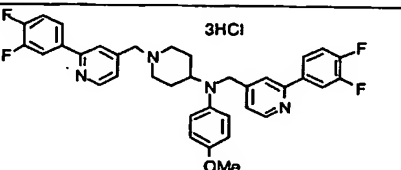
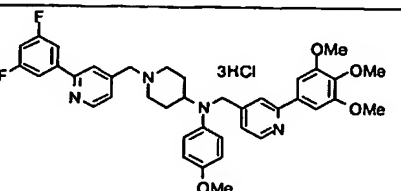
175		98%	1.67-1.80 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.96 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.98 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.04 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 1.0 Hz), 7.07 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 1.0 Hz), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 4H), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=4.9 Hz).
176		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.1 Hz).
177		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.95 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 2.7 Hz), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.35 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.53 (t, 1H, J=2.7 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.55-8.60 (m, 2H).
178		100%	1.65-1.79 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.16-7.21

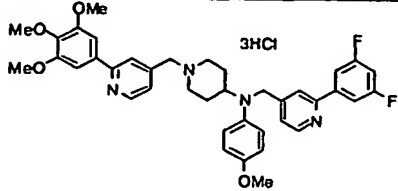
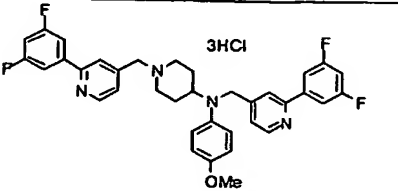
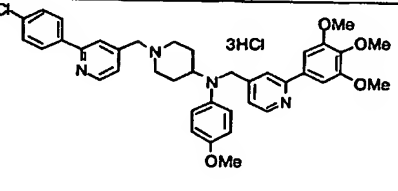
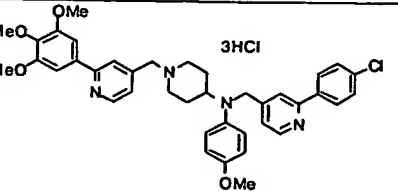
			(m, 2H), 7.34 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.46-7.59 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H, J=5.1 Hz, 0.7 Hz), 8.60 (d, 1H, J=5.1 Hz).
179		76%	1.44 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.09 (q, 2H, J=7.1 Hz), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.52-8.58 (m, 2H).
180		93%	1.43 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.08 (q, 2H, J=6.8 Hz), 4.42 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.95 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.87 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.52 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
181		100%	1.43 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.44 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.08 (q, 2H, J=7.1 Hz), 4.09 (q, 2H, J=6.8 Hz), 4.42 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.93-7.00 (m, 4H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.88 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.52 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz).

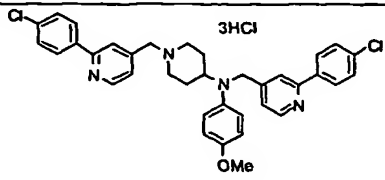
182		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.76 (d, 2H, J=9.5 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.5 Hz), 6.94 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.49-7.66 (m, 4H), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz).
183		100%	1.68-1.78 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.12 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.42 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.58-7.63 (m, 3H), 8.53 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
184		89%	1.67-1.79 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.94 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.14 (d, 1H, J=5.6 Hz), 7.15 (d, 1H, J=6.4 Hz), 7.43 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.50 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 1.9 Hz), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.53 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.57 (d, 1H, J=4.9 Hz).
185		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=7.3 Hz), 6.75 (d, 2H, J=7.3 Hz), 6.94 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.49-7.66 (m, 4H), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz).

			78 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.94 (t, 1H, J=8.3 Hz), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.64 (d, 1H, J=4.9 Hz).
186		88%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (dt, 1H, J=8.0 Hz, 2.0 Hz), 8.57-8.61 (m, 2H).
187		100%	1.66-1.80 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.71 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.91 (dd, 1H, J=8.1 Hz, 1.4 Hz), 7.95 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 1.5 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.64 (d, 1H, J=5.1 Hz).
188		96%	1.67-1.80 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=4.9 Hz).
189		92%	1.65-1.78 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.77 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (dt, 1H, J=8.0 Hz, 2.0 Hz), 8.57-8.61 (m, 2H).

			2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.08 (dt, 1H, J=8.3 Hz, 1.7 Hz), 7.18-7.40 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.56-7.72 (m, 4H), 8.55-8.60 (m, 2H).
190		55%	1.66-1.79 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.62-7.79 (m, 6H), 8.57 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.61 (d, 1H, J=4.9 Hz).
191		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.11-7.19 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.92-8.01 (m, 2H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
192		100%	1.68-1.79 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.22 (s, 2H), 7.54-7.66 (m, 2H), 7.88-7.94 (m, 2H), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
193		90%	1.66-1.80 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.09-7.20 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.89-8.00 (m, 4H), 8.55 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).

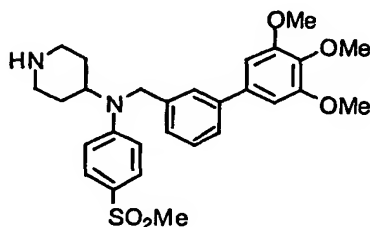
194		36%	1.68-1.80 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.58 (d, 1H, J=4.9 Hz).
195		100%	1.60-1.80 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.65 (br, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 8.53-8.61 (m, 2H).
196		100%	1.66-1.79 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.77-7.89 (m, 2H), 8.55 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
197		100%	1.68-1.80 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J=4.2 Hz), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).

198		100%	1.65-1.79 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.2 Hz), 6.80-6.94 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.19-7.28 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
199		100%	1.67-1.79 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.79 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.80-6.88 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.48 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 2.2 Hz), 7.55 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 2.2 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz).
200		84%	1.68-1.80 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (s, 2H), 6.73 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.15 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J=4.9 Hz), 7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J=8.3 Hz), 8.54 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz).
201		72%	1.65-1.78 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.22 (2H, s), 7.41 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, J=8.7 Hz), 8.56

			(d, 1H, J=4.9 Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.1 Hz).
202		94%	1.67-1.88 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.78 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.56 (d, 1H, J=4.9 Hz), 8.59 (d, 1H, J=4.9 Hz).

## 参考例 2 2 6

4- [N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] -N- [4- (メチルスルホニル) フェニル] アミノ] ピペリジンの合成:

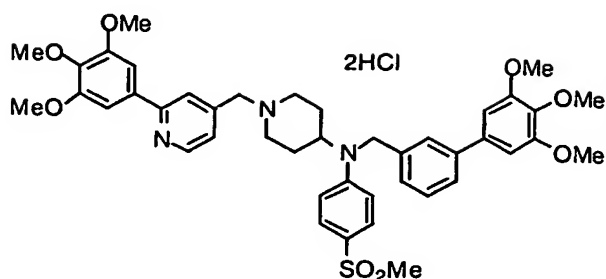


4- [N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] -N- [4- (メチルチオ) フェニル] アミノ] ピペリジン・塩酸塩 (52 mg、参考例 145 で調製) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、0℃にて3-クロロ過安息香酸 (69 mg) を加えた。混合物を室温に戻し、3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えた。有機層を分離後、水層をさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた淡黄色油状物は精製することなく、次のステップに用いた。

## 製造例 2 0 3

4- [N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] -N- [4- (メチルスルホニル) フェニル] アミノ] -1- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・2 塩酸塩の合成:





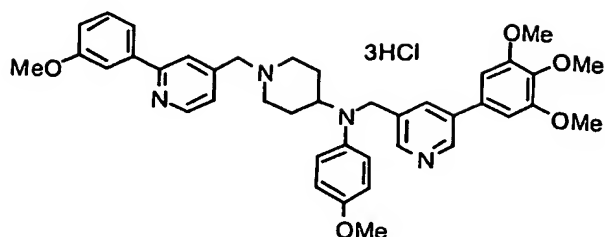
参考例 226 で得られた粗 4- [N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] -N- [4- (メチルスルホニル) フェニル] アミノ] ピペリジンと 4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (29 mg) とを製造例 2 と同様な方法で反応させた。遊離塩基を 2 塩酸塩へ変換することにより、標記化合物を淡黄色粉末として得た。

収量: 23 mg (2 段階で 26 %)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz、遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.97 (m, 4H), 2.16–2.28 (m, 2H), 2.95–3.04 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.87–3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.75 (d, 2H,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.19–7.30 (m, 7H), 7.39 (dd, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 7.6 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.68 (d, 2H,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.60 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

#### 製造例 204

4- [N- (4-メトキシフェニル) -N- [ [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-5-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3-メトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン・3 塩酸塩の合成:



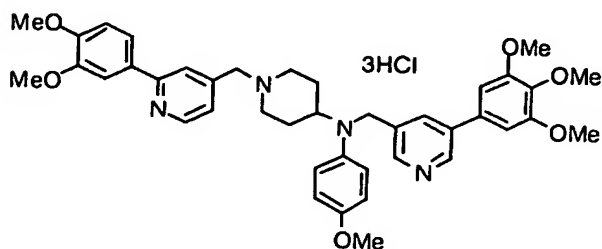
4- [N- (4-メトキシフェニル) -N- [ [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-5-イル] メチル] アミノ] ピペリジン・2塩酸塩 (139 mg, 参考例98参照) と4-クロロメチル-2- (3-メトキシフェニル) ピリジン (70 mg, 参考例195参照) とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を3塩酸塩として得た。

収量: 131 mg (66%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 遊離塩基として測定,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.95 (m, 4H), 2.05–2.25 (m, 2H), 2.90–3.08 (m, 2H), 3.45–3.68 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3), 3.90 (s, 9H), 4.46 (s, 2H), 6.70–6.85 (m, 4H), 6.96 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.21 (br, 1H), 7.38 (t, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.55 (t, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (s, 1H), 7.63–7.75 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.62 (br, 1H)

#### 製造例205

4- [N- (4-メトキシフェニル) -N- [ [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-5-イル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジンの合成:



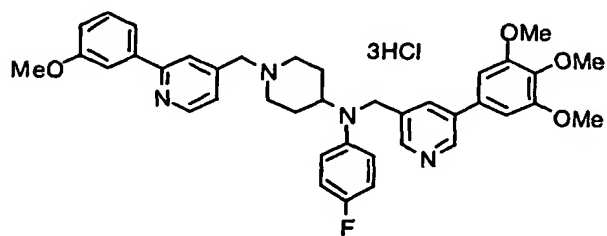
4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩(139mg、参考例98参照)と4-クロロメチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン(80mg、参考例197参照)とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を3塩酸塩として得た。

収量：139mg(67%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz、遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.95 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.65 (s, 2H) 6.74-6.82 (m, 4H), 6.94 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.15 (br, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.58-7.71 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.57 (d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.62 (br, 1H)

#### 製造例206

4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩(135mg、参考例183参照)と4-クロロメチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジン(70mg、参考例195参照)とを製造例2と同様に反応させ、

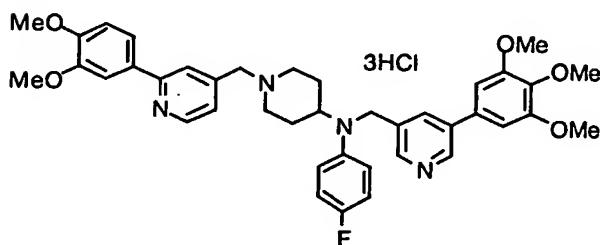
標記化合物を3塩酸塩として得た。

収量：178mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz、遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73–1.95 (m, 4H), 2.10–2.25 (m, 2H), 2.93–3.05 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.64 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 4.51 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.70–6.76 (m, 2H), 6.90 (t, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.96 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.21 (br, 1H), 7.38 (t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.54 (d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.58 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.74 (br, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.61 (d, 1H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 8.65 (br, 1H)

#### 製造例207

4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸の合成:



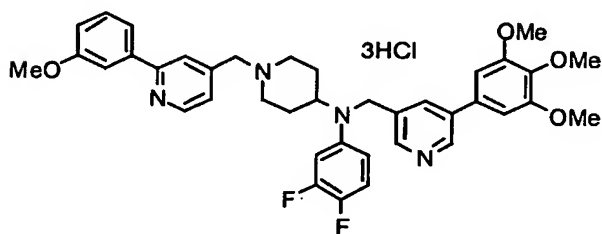
4-[N-(4-フルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩 (135mg, 参考例183参照) と4-クロロメチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン (80mg, 参考例197参照) とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を3塩酸塩として得た。

収量：195mg (96%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz、遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.95 (m, 4H), 2.10–2.24 (m, 2H), 2.94–3.09 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.64 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.69–6.78 (m, 2H), 6.86–6.97 (m, 3H), 7.16 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.51 (d, 1H,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.60–7.70 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.58 (d, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8.65 (s, 1H)

#### 製造例208

4-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩の合成:



4-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩 (160mg, 参考例176参照) と 4-クロロメチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジン (80mg, 参考例195参照) とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を3塩酸塩として得た。

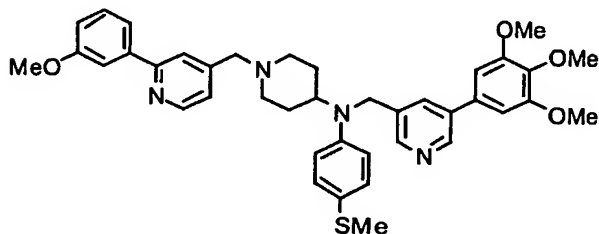
収量：130mg (57%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz、遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73

- 1.90 (m, 4H), 2.01-2.24 (m, 2H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.67 (br, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.50-6.58 (m, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.20 (br, 1H), 7.38 (t, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.48 (br, 1H), 8.61 (br, 1H), 8.66 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ )

#### 製造例209

4-[N-(4-メチルチオフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジンの合成:



4-[N-(4-メチルチオフェニル)-N-[[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]アミノ]ピペリジン・2塩酸塩 (121mg, 参考例143参照) と4-クロロメチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジン (55mg, 参考例195参照) とを製造例2と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 71mg (44%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz、遊離塩基として測定、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72-1.83 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.97 (d, 2H,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 3.56 (s, 2H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H),

4. 54 (s, 2H), 6. 64–6. 69 (m, 3H), 6. 94 (dd, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $1.9\text{ Hz}$ ), 7. 17–7. 26 (m, 4H), 7. 35 (t, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7. 51–7. 66 (m, 4H), 8. 47 (s, 1H), 8. 59 (d, 1H,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 8. 63 (s, 1H)

## 試験例 1

### A. 材料と方法

低酸素でEP0を産生するHep3B細胞を用いた。細胞を100mmシャーレに $1.5\sim 3.0\times 10^6$ 個播種した。培養液には10mLのDulbecco's Modified Eagles' Medium (DMEM) / 10% Fetal Calf Serum (FCS)を用いた。翌日培養液を交換し、終濃度100nMの製造例13の化合物を添加し、1% $O_2$ 下にて24時間、37℃で培養した。なお、EP0の産生抑制作用が知られている (Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA, Blood, 79(8):1987-94(1992)) IL-1 $\beta$  (終濃度15U/ml) またはTNF- $\alpha$  (終濃度220U/ml) を各々単独で、あるいは製造例13の化合物 (終濃度100nM) と併用して添加した群を用意した。さらにコントロールとして、薬物無添加群を用意した。培養後の上清中のEP0量をELISA法で測定した (各群 $n=3$ )。また、ヒトEP0遺伝子のエンハンサーおよびプロモーター部位 (144bp) をルシフェラーゼレポーターベクターに連結し、EP0プロモーター活性測定に用いた。EP0プロモーター活性は、以下のように評価した。30mmシャーレに $1\times 10^6$ 個のHep3B細胞を播種し (4mL:DMEM/10%FCS)、2 $\mu\text{g}$ のレポーター遺伝子を、内部標準としての $\beta$ ガラクトシターゼ遺伝子1 $\mu\text{g}$ と共にリポフェクチン法で細胞に遺伝子を導入した。翌日培養液を交換し、上記と同様の群構成 (コントロール (薬物無添加) 群、IL-1 $\beta$  (終濃度15U/ml)、TNF- $\alpha$  (終濃度220U/ml)、製造例13の化合物 (終濃度100nM) の各単独群及び、製造例13の化合物とIL-1 $\beta$ またはTNF- $\alpha$ の併用群) にて、1% $O_2$ 下あるいは対照として21% $O_2$ 下で24時間、37℃で培養した (各群 $n=4$ )。培養後の細胞抽出液より、ルシフェラーゼ活性・ $\beta$ ガラクトシターゼ活性を測定した。

EP0プロモーター活性は、

$$\text{HI(Hypoxic Induction)} = \frac{1\% \text{O}_2 \text{ ルシフェラーゼ} / \beta \text{ ガラクトシターゼ}}{21\% \text{O}_2 \text{ ルシフェラーゼ} / \beta \text{ ガラクトシターゼ}}$$

として表現した。得られたデータは、Student t-testにて解析し、評価した。

## B. 結果

低酸素（1%O<sub>2</sub>）下における、Hep3B細胞の産生するEP0蛋白量に及ぼす薬物添加の影響を図1に示す。コントロールのEP0蛋白産生量は424.3±43.0mU/mg proteinであるのに対し、製造例13の化合物（終濃度100nM）添加により、829.8±119.0mU/mg proteinへと倍増した。また、IL-1β（15U/ml）またはTNF-α（220U/ml）を添加すると、EP0蛋白産生量はそれぞれ233.3±19.4mU/mg protein、180.8±24.6mU/mg proteinへと減少するが、製造例13の化合物（終濃度100nM）を併用することにより、それぞれ395.0±72.6mU/mg protein、284.8±24.2mU/mg proteinへと回復した。

ヒトEP0プロモーター活性を図2に示す。コントロールのHIは33.7±4.8倍であるが、製造例13の化合物を100nM添加すると46.1±5.9倍となり、有意な増加を示した。また、IL-1β（15U/ml）またはTNF-α（220U/ml）を添加するとHIはそれぞれ19.9±6.5倍、20.7±4.1倍へと抑制されるが、製造例13の化合物（100nM）を併用することにより、それぞれ45.5±7.1倍、49.5±5.4倍へと変化し、抑制の解除に止まらず有意な亢進を示した。

以上の結果より、製造例13の化合物が、低酸素下のHep3B細胞からのEP0産生を亢進することが判明し、さらにこの亢進は、遺伝子の転写段階から引き起こされていることが明らかとなった。

## 試験例2

### A. 材料と方法

HepG3細胞を6cmディッシュに1×10<sup>6</sup>細胞ずつ播き、24時間培養した。培養液には3mLのDMEM/10%FCSを用いた。培養液を交換し、製造例13、23、2



9、36、114の各化合物を終濃度100 nMになるように添加し、37℃、1%酸素下に移して更に24時間培養した。培養上清液を回収し、EPO量をELISAキット（ロシュ・ダイアグノスティックス）を用いて測定した（各群2例）。また、細胞抽出液を調製し、蛋白質量を求め、蛋白質量当たりの産生量として補正した。尚、対照として化合物非添加群を設けた。

## B. 結果

1%酸素下におけるHep3B細胞培養液中に産生されるEPO量に対する化合物の効果を表1に示す。各化合物を100 nM添加すると対照に比し、EPO産生量は1.3～2.3倍亢進した。

表1 各化合物のEPO産生亢進作用

製造例番号	対照	13	23	29	36	114
mU/mg蛋白質	8.1	18.2	13.9	10.5	10.0	14.9

## 試験例3（インビボ・マウス貧血モデル）

### A. 材料と方法

ICRマウス（日本クレア）に対し、薬物投与2日前より12時間置きに4回、ヘパリン・コートしたマイクロキャピラリを用いて眼窩静脈より0.3mLずつ採血することで、貧血状態を誘導した。更に $1.67 \times 10^4$  単位/日のマウスIL-1 $\beta$ （ロシュ・ダイアグノスティックス）又は $3.33 \times 10^5$  単位/日のマウスTNF- $\alpha$ （ロシュ・ダイアグノスティックス）を0～3日目（薬物投与開始日を0日とした）に腹腔内投与することにより、EPO産生抑制状態を惹起した。これに対し、50%ポリエチレングリコール溶液に溶解した製造例13の化合物を、0～5日目に1又は3 mg/kg/日経口投与した。対照群として50%ポリエチレングリコール溶液を投与した（各群n=7～15）。3日目及び6日目に眼窩静脈より

0.3mLずつ採血し、ヘマトクリット (Ht) 値、ヘモグロビン (Hb) 量 (Celltac  $\alpha$  : NIHON KOHDEN)、EPO量 (ELISAキット : ロシュ・ダイアグノスティックス) を測定した。また、血液をメチレンブルー染色し、塗末標本を作製して網状赤血球数を算出 (Reticulocyte値) した。

## B. 結果

図3に化合物の貧血モデルマウスにおけるHt値に対する効果を示す。図中、棒グラフの値は平均値+標準偏差を表す。3日目の対照群のHt値が $42.2 \pm 3.6\%$ であるのに対し、IL-1 $\beta$ 又はTNF- $\alpha$ 投与により値がそれぞれ $36.0 \pm 3.0\%$ 、 $38.3 \pm 2.5\%$ へと有意に減少した。これに対して製造例13の化合物を1又は3mg/kg/日経口投与することにより、それぞれ $37.5 \pm 2.5\%$ 、 $37.5 \pm 3.1\%$  (IL-1 $\beta$ ) 及び $38.8 \pm 2.0\%$ 、 $40.0 \pm 2.7\%$  (TNF- $\alpha$ ) へと改善された。6日目においても同様に、対照群のHt値が $46.4 \pm 2.9\%$ であるのに対し、IL-1 $\beta$ 又はTNF- $\alpha$ 投与により値がそれぞれ $40.9 \pm 1.5\%$ 、 $41.6 \pm 1.8\%$ へと有意に減少した。これに対して製造例13の化合物を1又は3mg/kg/日経口投与することにより、それぞれ $42.6 \pm 2.5\%$ 、 $43.3 \pm 2.8\%$  (IL-1 $\beta$ ) 及び $43.3 \pm 2.5\%$ 、 $43.2 \pm 2.2\%$  (TNF- $\alpha$ ) へと改善された。特に6日目のIL-1 $\beta$ 投与群に対しては、製造例13の経口投与によるHt値の改善が、1及び3mg/kg/日のいずれにおいても有意であった。

図4にHb量に対する化合物の効果を示す。図中、棒グラフの値は平均値+標準偏差を表す。3日目の対照群のHb量が $13.8 \pm 0.6$  g/dLであるのに対し、IL-1 $\beta$ 又はTNF- $\alpha$ 投与により値がそれぞれ $12.3 \pm 0.8$  g/dL、 $12.6 \pm 0.7$  g/dLへと有意に減少した。これに対して製造例13の化合物を1又は3mg/kg/日経口投与することにより、それぞれ $12.7 \pm 0.7$  g/dL、 $12.6 \pm 1.0$  g/dL (IL-1 $\beta$ ) 及び $12.8 \pm 0.6$  g/dL、 $13.1 \pm 0.8$  g/dL (TNF- $\alpha$ ) へと改善された。6日目においても同様に、対照群のHb量が $14.8 \pm 0.8$  g/dLであるのに対し、IL-1 $\beta$ 又はTNF- $\alpha$ 投与により値がそれぞれ $13.5 \pm 0.5$  g/dL、 $13.1 \pm 0.5$  g/dLへと有意に減

少した。これに対して製造例 13 の化合物を 1 又は 3 mg/kg/日経口投与することにより、それぞれ  $14.1 \pm 1.1$  g/dL、 $14.0 \pm 0.9$  g/dL (IL-1 $\beta$ ) 及び  $14.0 \pm 0.6$  g/dL、 $13.8 \pm 0.5$  g/dL (TNF- $\alpha$ ) へといずれも有意に改善された。

図 5 に網状赤血球数 (Reticulocyte) を示す。図中、棒グラフの値は平均値 + 標準偏差を表す。3 日目の対照群の Reticulocyte 値が  $32.1 \pm 4.4\%$  であるのに対し、IL-1 $\beta$  又は TNF- $\alpha$  投与により値がそれぞれ  $15.4 \pm 3.5\%$ 、 $14.2 \pm 3.4\%$  へと有意に減少した。これに対して製造例 13 の化合物を 1 又は 3 mg/kg/日経口投与することにより、それぞれ  $36.1 \pm 4.5\%$ 、 $38.1 \pm 8.1\%$  (IL-1 $\beta$ ) 及び  $29.1 \pm 4.7\%$ 、 $28.9 \pm 4.5\%$  (TNF- $\alpha$ ) へといずれも有意に改善された。6 日目においても同様に、対照群の Reticulocyte 値が  $16.3 \pm 3.1\%$  であるのに対し、IL-1 $\beta$  又は TNF- $\alpha$  投与により値がそれぞれ  $12.2 \pm 2.0\%$ 、 $9.4 \pm 3.3\%$  へと有意に減少した。これに対して製造例 13 の化合物を 1 又は 3 mg/kg/日経口投与することにより、それぞれ  $27.1 \pm 2.5\%$ 、 $30.4 \pm 4.0\%$  (IL-1 $\beta$ ) 及び  $23.3 \pm 3.3\%$ 、 $26.8 \pm 7.5\%$  (TNF- $\alpha$ ) へといずれも有意に改善された。

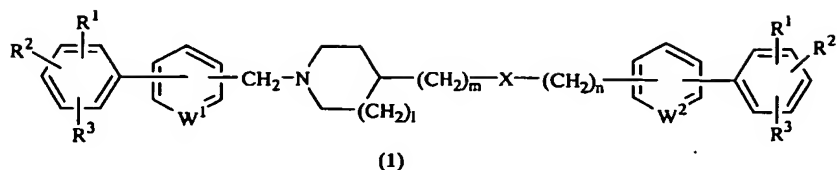
図 6 に血清中の EPO 量に対する化合物の効果を示す。図中、棒グラフの値は平均値 + 標準偏差を表す。3 日目の対照群の EPO 量が  $23.7 \pm 31.0$  mU/mL であるのに対し、IL-1 $\beta$  又は TNF- $\alpha$  投与により値がそれぞれ  $5.9 \pm 14.3$  mU/mL、 $2.7 \pm 4.6$  mU/mL へと有意に減少した。これに対して製造例 13 の化合物を 1 又は 3 mg/kg/日経口投与することにより、それぞれ  $41.8 \pm 28.3$  mU/mL、 $58.9 \pm 21.1$  mU/mL (IL-1 $\beta$ ) 及び  $61.4 \pm 70.4$  mU/mL、 $64.7 \pm 92.2$  mU/mL (TNF- $\alpha$ ) へと改善された。特に IL-1 $\beta$  投与群に対しては、製造例 13 の経口投与による EPO 量の改善が、1 及び 3 mg/kg/日のいずれにおいても有意であった。6 日目においても同様に、対照群の EPO 量が  $24.8 \pm 33.8$  mU/mL であるのに対し、IL-1 $\beta$  又は TNF- $\alpha$  投与により値がそれぞれ  $2.9 \pm 5.0$  mU/mL、 $3.3 \pm 6.0$  mU/mL へと有意に減少した。これに対して製造例 13 の化合物を 1 又は 3 mg/kg/日経口投与することにより、それぞれ  $22.2 \pm 32.8$  mU/mL、 $37.1 \pm 31.1$  mU/mL (IL-1 $\beta$ ) 及び  $57.4 \pm 23.9$  mU/mL、 $69.9 \pm 37$

.8mU/mL (TNF- $\alpha$ ) へと改善された。特にTNF- $\alpha$ 投与群に対しては、製造例13の経口投与によるEPO量の改善が、1及び3mg/kg/日のいずれにおいても有意であった。

以上の結果より、製造例13の化合物が、マウス慢性貧血モデルにおいてEPO産生を亢進して赤血球への分化を促し、ひいては貧血状態を改善することが判明した。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換ラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す〕

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とするエリスロポエチン産生低下に起因する疾患の予防、治療剤。

2.  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基、ハロゲン置換 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルコキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項1記載の予防、治療剤。

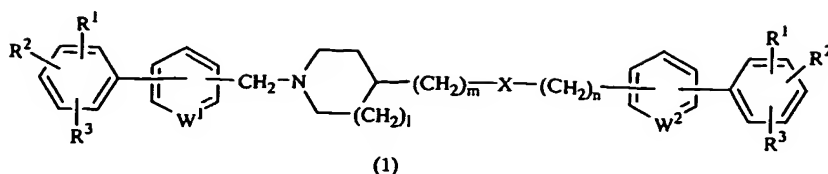
3.  $R^4$ が、それぞれ、水素原子、 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_3-C_8$ -アルケニル基、 $C_3-C_8$ -アルキニル基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるへ

テロアリール基、置換若しくは無置換  $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基を有する- $C_1-C_6$ -アルキル基である請求項1記載の予防、治療剤。

4.  $R^4$ におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個である請求項3記載の予防、治療剤。

5. 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[ [5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[ [2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-[ [2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[ [2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-N-[ [2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[ [2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-メチル-N-[ [2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[ [2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-(メチルチオ)フェニル)-N-[ [5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[ [2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項1記載の予防、治療剤。

6. 一般式(1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す〕

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする貧血の予防、治療剤。

7.  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基、ハロゲン置換 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルコキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシル基、 $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項6記載の予防、治療剤。

8.  $R^4$ が、それぞれ、水素原子、 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_3-C_8$ -アルケニル基、 $C_3-C_8$ -アルキニル基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環か

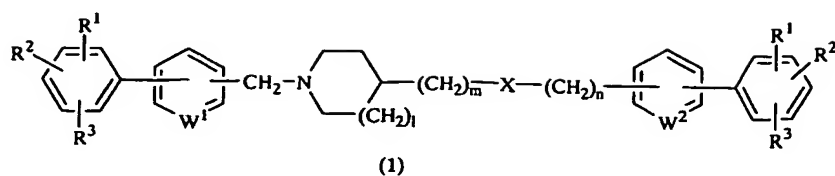
らなるヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基である請求項6記載の予防、治療剤。

9. R<sup>4</sup>におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1~3個である請求項8記載の予防、治療剤。

10. 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-メチル-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-(メチルチオ)フェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項6記載の予防、治療剤。

11. 一般式(1)





〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換ラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す〕

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする慢性貧血、腎性貧血、再生不良性貧血又は赤芽球癆の予防、治療剤。

12.  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基、ハロゲン置換 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルコキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項11記載の予防、治療剤。

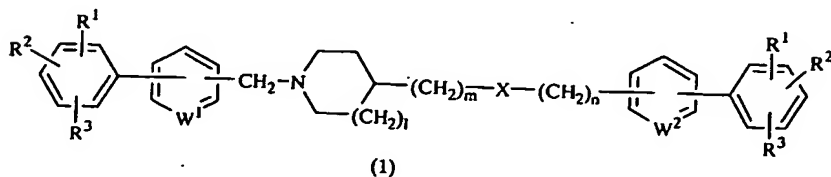
13.  $R^4$ が、それぞれ、水素原子、 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_3-C_8$ -アルケニル基、 $C_3-C_8$ -アルキニル基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール基、置換若しくは置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル基である請求項

1 1 記載の予防、治療剤。

1 4.  $R^4$ におけるアリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個である請求項1 3 記載の予防、治療剤。

1 5. 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-メチル-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-(メチルチオ)フェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項1 1 記載の予防、治療剤。

1 6. 一般式 (1)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す]

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、エリスロポエチン産生低下に起因する疾患の予防、治療剤製造のための使用。

17.  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基、ハロゲン置換 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルコキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシル基、 $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項16記載の使用。

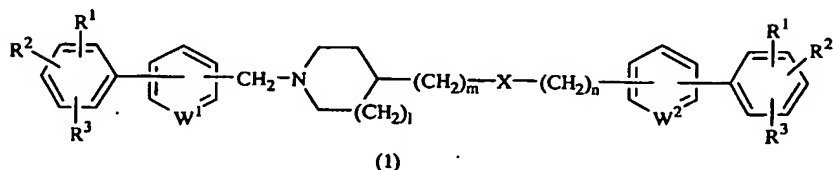
18.  $R^4$ が、それぞれ、水素原子、 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_3-C_8$ -アルケニル基、 $C_3-C_8$ -アルキニル基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基を有する- $C_1-C_6$ -アルキル基である請求項16記載の使用。

19.  $R^4$ におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコ

キシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個である請求項18記載の使用。

20. 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-メチル-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-(メチルチオ)フェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項16記載の使用。

## 21. 一般式(1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ

基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す]

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、貧血の予防、治療剤製造のための使用。

22.  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基、ハロゲン置換 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルコキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシル基、 $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項21記載の使用。

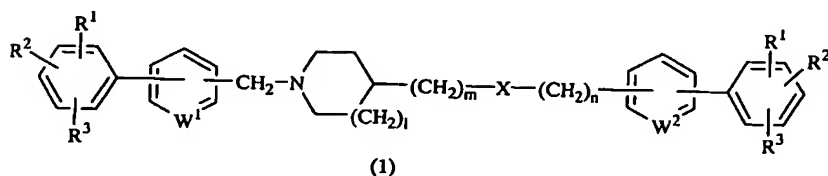
23.  $R^4$ が、それぞれ、水素原子、 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_3-C_8$ -アルケニル基、 $C_3-C_8$ -アルキニル基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル基である請求項21記載の使用。

24.  $R^4$ におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個であ

る請求項 2 3 記載の使用。

25. 有効成分が 4- [N- (4-メトキシフェニル) -N- [ [5- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N- (3, 5-ジメトキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N- (4- (メチルチオ) フェニル) -N- [ [5- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン又はそれらの塩である請求項 2 1 記載の使用。

## 26. 一般式 (1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

1、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す]

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、慢性貧血、腎性貧血、再生不良性貧血又は赤芽球癆の予防、治療剤製造のための使用。

27.  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基、ハロゲン置換 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルコキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項26記載の使用。

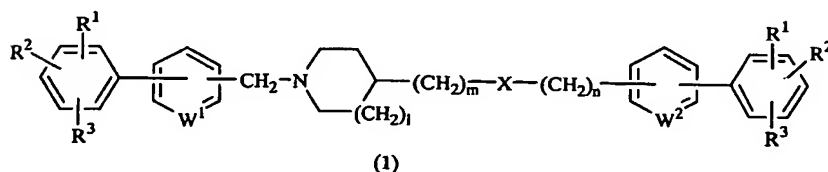
28.  $R^4$ が、それぞれ、水素原子、 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_3-C_8$ -アルケニル基、 $C_3-C_8$ -アルキニル基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール基、置換若しくは置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル基である請求項26記載の使用。

29.  $R^4$ におけるアリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個である請求項28記載の使用。

30. 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-

[ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N- (3, 5-ジメトキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N- (4- (メチルチオ) フェニル) -N- [ [5- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン又はそれらの塩である請求項21記載の使用。

### 31. 一般式 (1)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラール基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラール基を示し；



l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す]

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とするエリスロポエチン産生低下に起因する疾患の処置方法。

32.  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基、ハロゲン置換 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルコキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項31記載の方法。

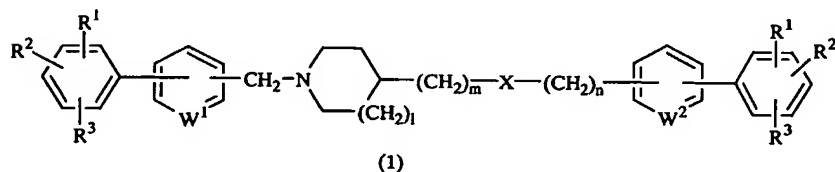
33.  $R^4$ が、それぞれ、水素原子、 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_3-C_8$ -アルケニル基、 $C_3-C_8$ -アルキニル基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基を有する- $C_1-C_6$ -アルキル基である請求項31記載の方法。

34.  $R^4$ におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個である請求項33記載の方法。

35. 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-

[ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) -N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N- (4- (メチルチオ) フェニル) -N- [ [5- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン又はそれらの塩である請求項31記載の方法。

### 36. 一般式 (1)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換ラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す]

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与する

ことを特徴とする貧血の処置方法。

37.  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基、ハロゲン置換 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルコキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項36記載の方法。

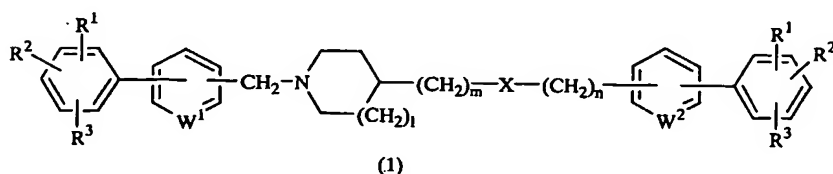
38.  $R^4$ が、それぞれ、水素原子、 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_3-C_8$ -アルケニル基、 $C_3-C_8$ -アルキニル基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1～4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル基である請求項36記載の方法。

39.  $R^4$ におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1～3個である請求項38記載の方法。

40. 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N-[[2-

(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-メチル-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-(メチルチオ)フェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項36記載の方法。

#### 41. 一般式(1)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

$W^1$ 及び $W^2$ は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 $NR^4$ 、 $CONR^4$ 又は $NR^4CO$ を示し；

$R^4$ は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラールキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラールキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す]

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする慢性貧血、腎性貧血、再生不良性貧血又は赤芽球癆の処置方法。

42.  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ

基、 $C_1-C_8$ -アルキル基、ハロゲン置換 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルコキシ基、 $C_1-C_8$ -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は $C_1-C_6$ -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項41記載の処置方法。

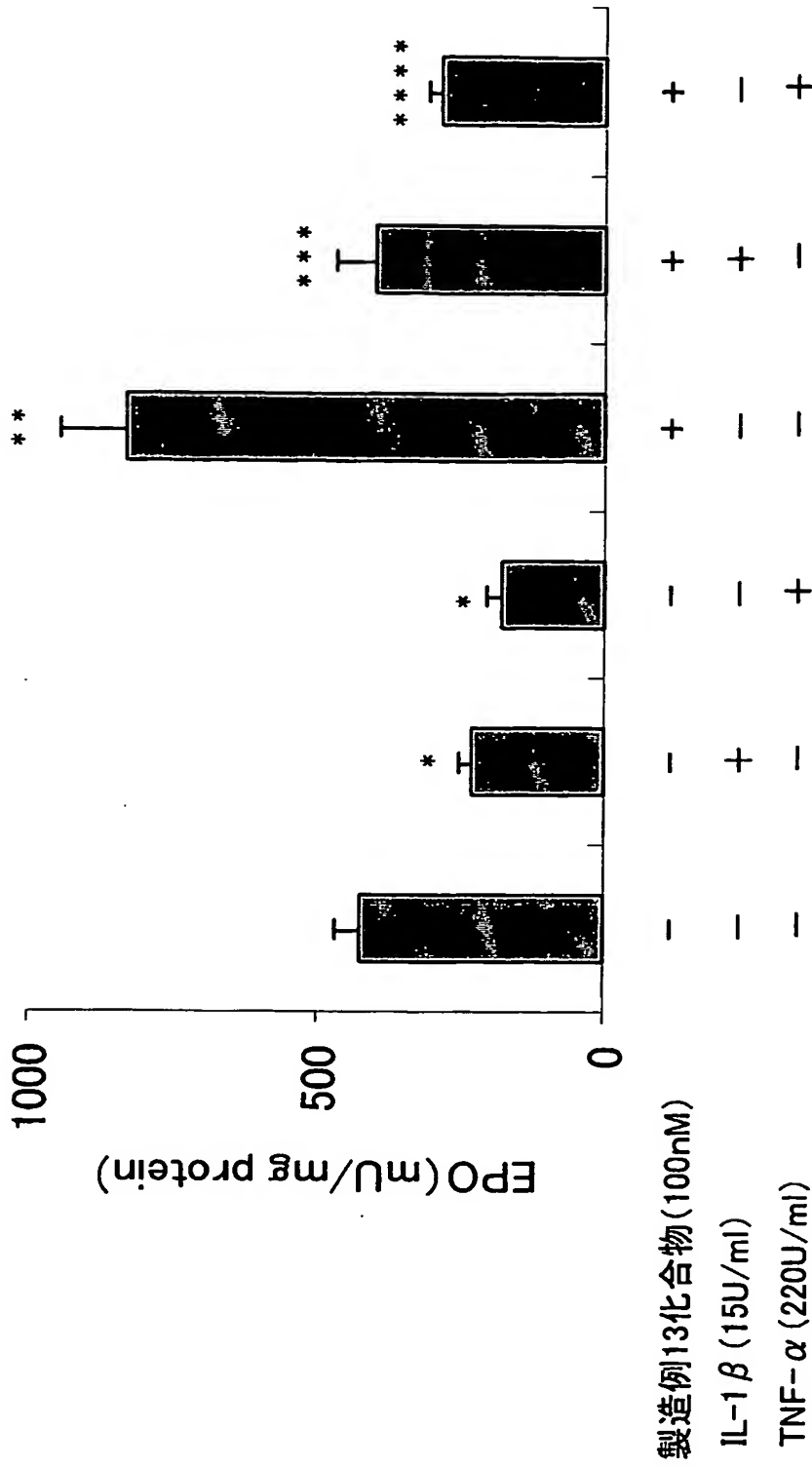
43.  $R^4$ が、それぞれ、水素原子、 $C_1-C_8$ -アルキル基、 $C_3-C_8$ -アルケニル基、 $C_3-C_8$ -アルキニル基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール基、置換若しくは置換若しくは無置換であって窒素原子を1~4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 $C_6-C_{14}$ -アリール- $C_1-C_6$ -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1~4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル基である請求項41記載の処置方法。

44.  $R^4$ におけるアリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1~3個である請求項43記載の処置方法。

45. 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メ

チル] ピペリジン、4- [N-メチル-N- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン、4- [N- (4- (メチルチオ) フェニル) -N- [ [5- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] メチル] アミノ] -1- [ [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペリジン又はそれらの塩である請求項41記載の方法。

図1



\* ; p<0.005、対コントロール群  
 \*\* ; p<0.01、対コントロール群  
 \*\*\* ; p<0.025、対IL-1  $\beta$  (15U/ml)群  
 \*\*\*\* ; p<0.01、対TNF- $\alpha$  (220U/ml)群

図2

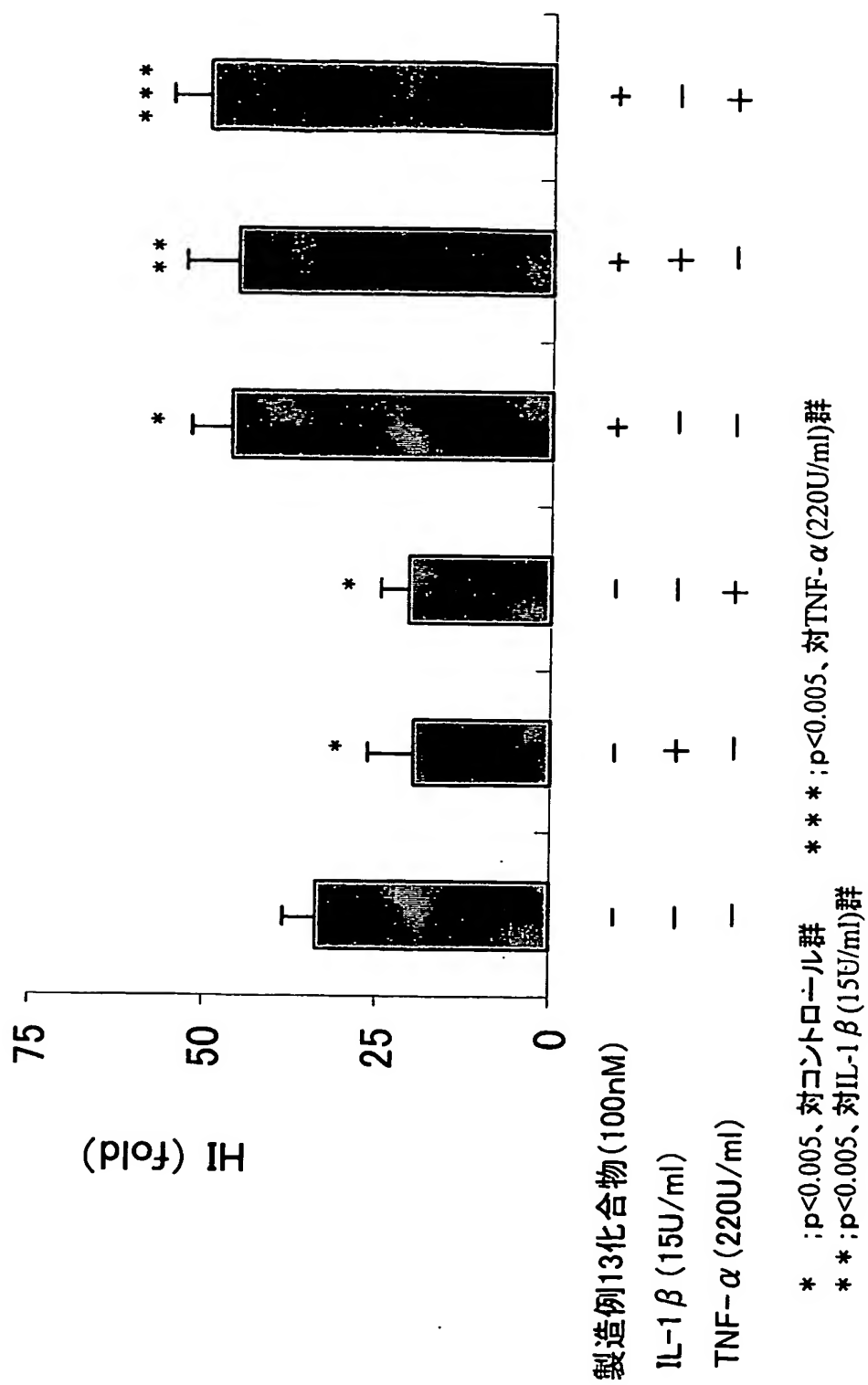




図3

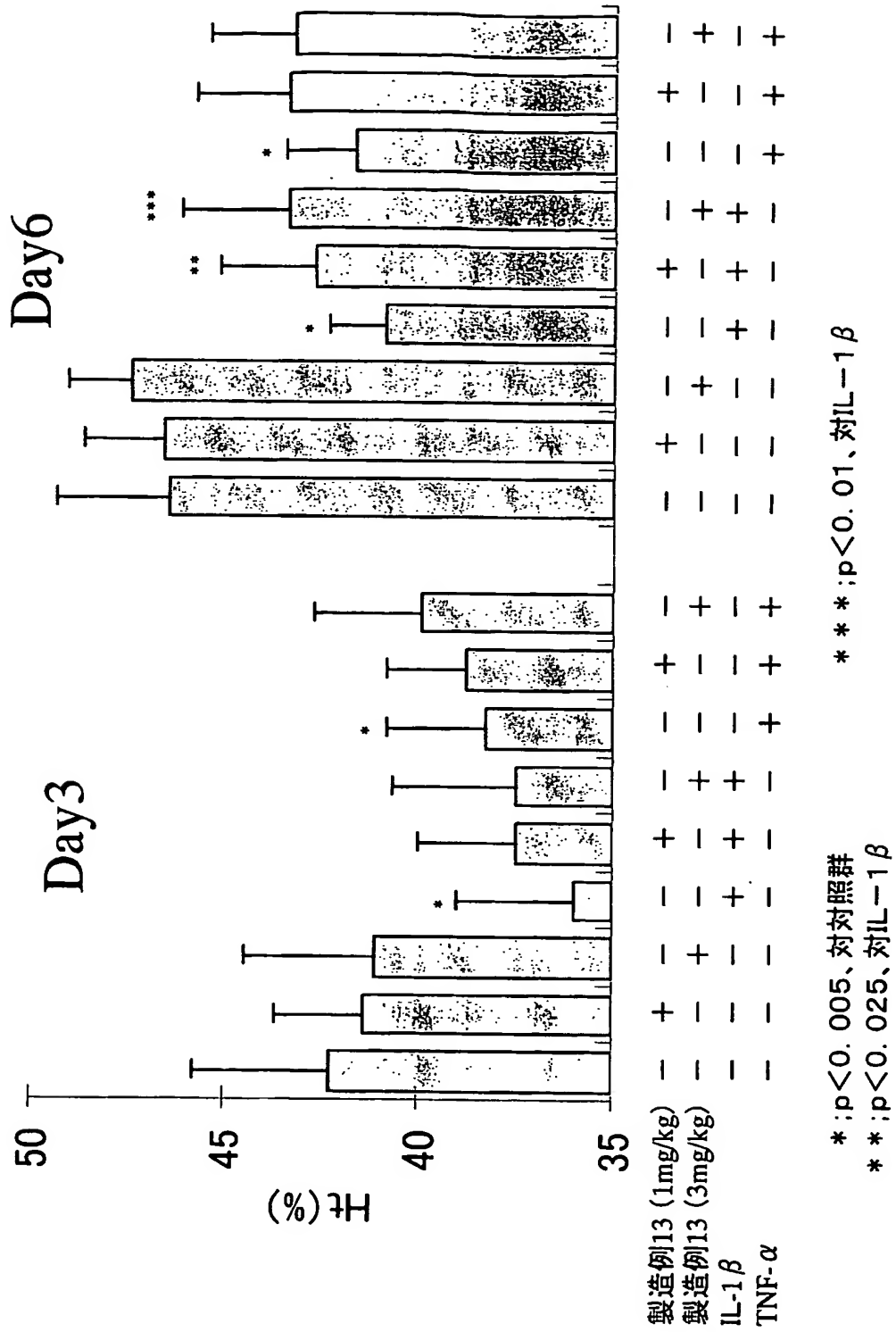


図4

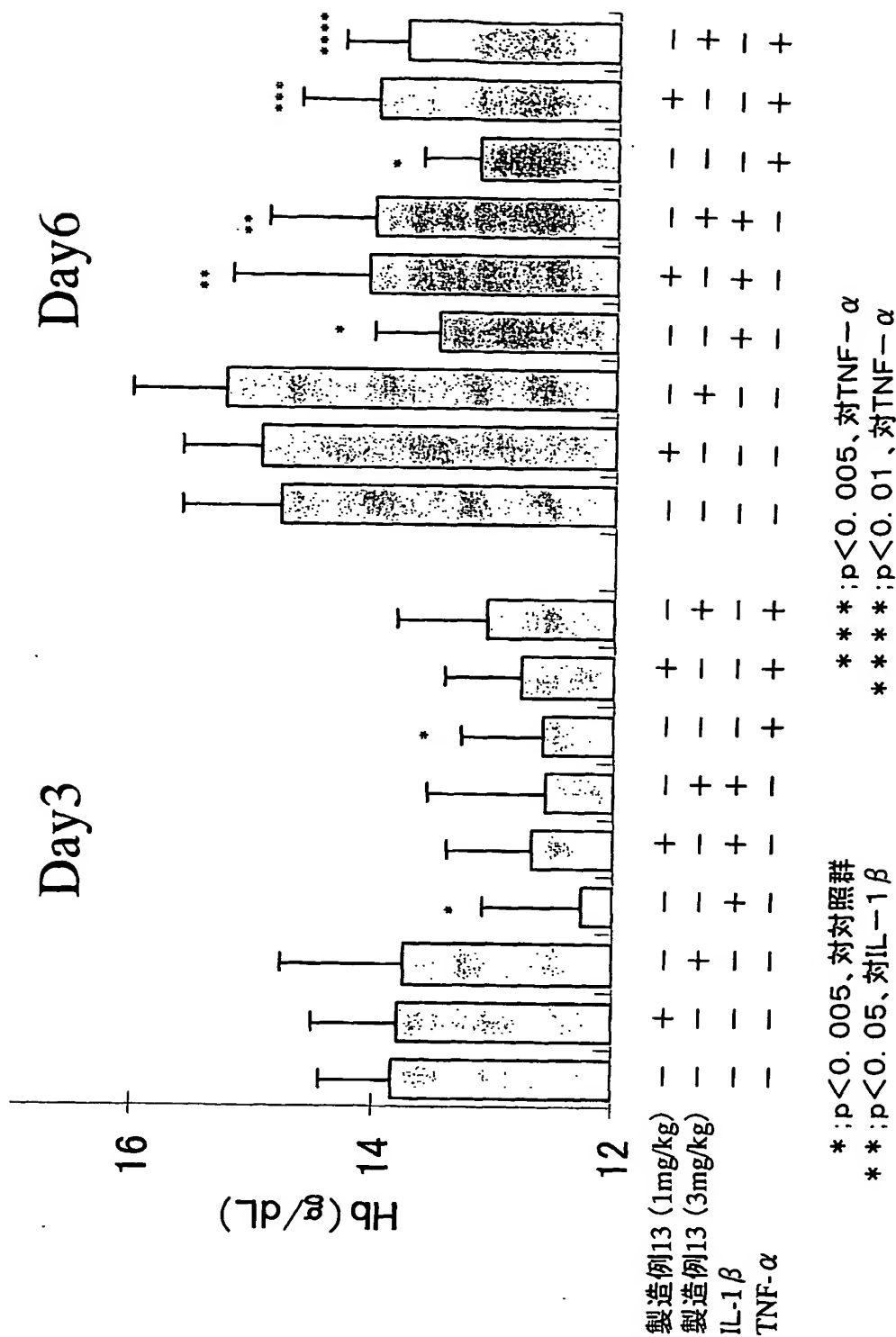
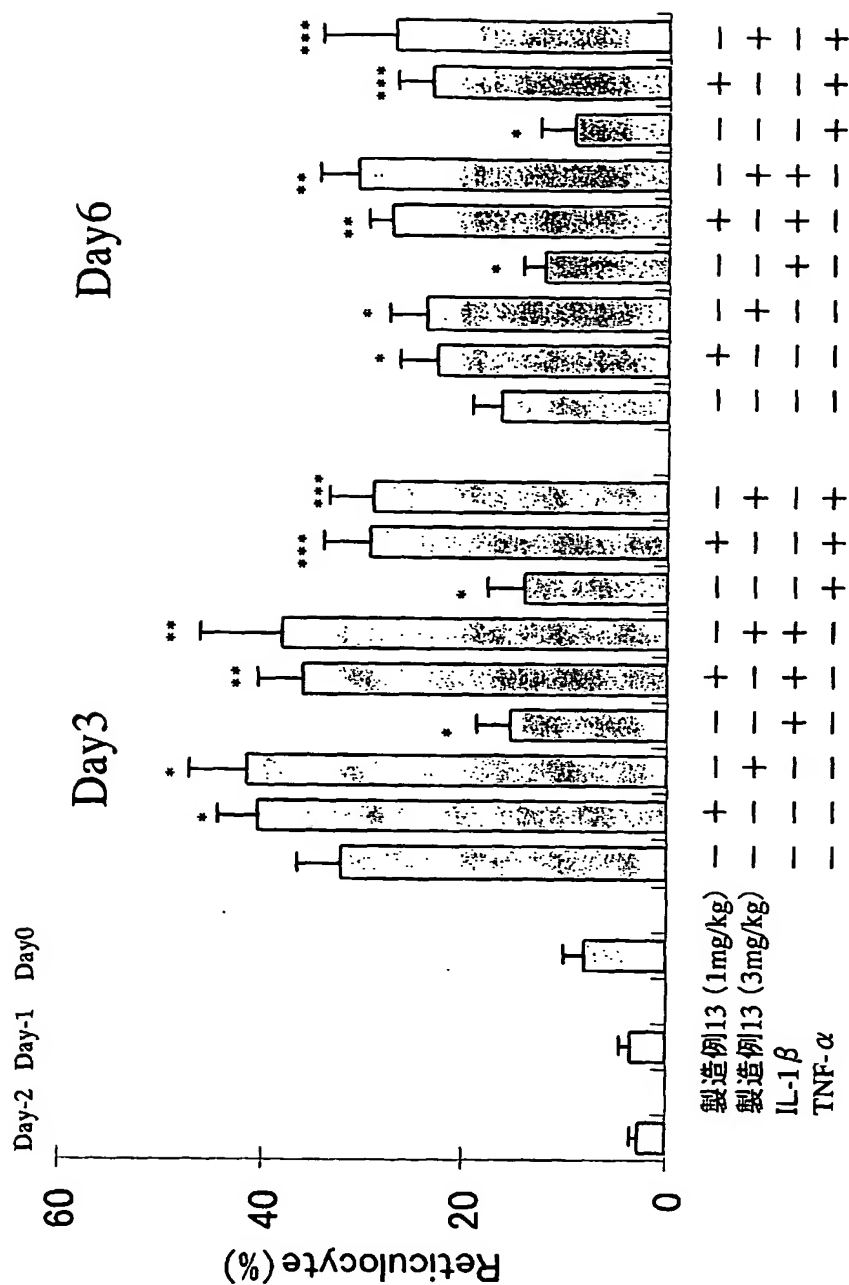


図5

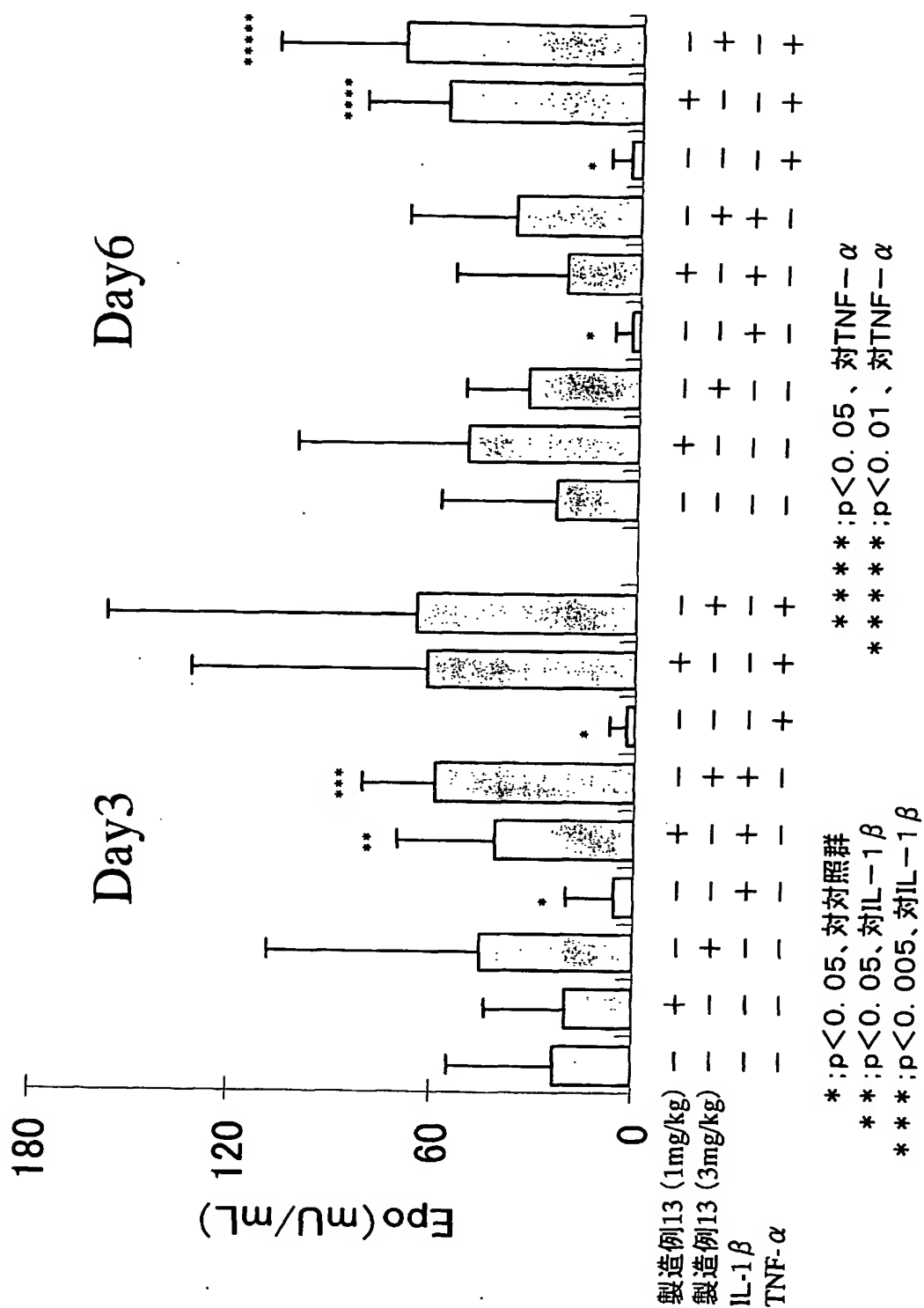


\* ; p<0. 005、対対照群

\*\* ; p<0. 005、対IL-1β

\*\*\* ; p<0. 005、対TNF-α

図6



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15589

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D211/58, 401/06, 401/14, 405/14, A61K31/4468, 31/4545, 31/444, A61P7/00, 7/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D211/58, 401/06, 401/14, 405/14, A61K31/4468, 31/4545, 31/444, A61P7/00, 7/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6395753 B1 (KOWA CO., LTD.), 28 May, 2002 (28.05.02), & WO 03/020703 A1 & US 6498169 B1 & US 6605620 B1	1-30
P, A	WO 03/086397 A1 (KOWA CO., LTD.), 23 October, 2003 (23.10.03), (Family: none)	1-30
A	WO 01/00589 A1 (BAYER AG.), 04 January, 2001 (04.01.01), & JP 2003-503391 A & EP 1196392 A1 & DE 19929782 A & CA 2377117 A & AU 5974100 A	1-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 February, 2004 (03.02.04)Date of mailing of the international search report  
24 February, 2004 (24.02.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15589

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-171774 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 29 June, 1999 (29.06.99), (Family: none)	1-30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15589

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31 to 45  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 31 to 45 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D211/58, 401/06, 401/14, 405/14,  
A61K31/4468, 31/4545, 31/444, A61P7/00, 7/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D211/58, 401/06, 401/14, 405/14,  
A61K31/4468, 31/4545, 31/444, A61P7/00, 7/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6395753 B1 (KOWA CO., LTD.) 2002.05.28 & WO 03/020703 A1 & US 6498169 B1 & US 6605620 B1	1-30
PA	WO 03/086397 A1 (KOWA CO., LTD.) 2003.10.23 (ファミリーなし)	1-30
A	WO 01/00589 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2001.01.04 & JP 2003-503391 A & EP 1196392 A1 & DE 19929782 A & CA 2377117 A & AU 5974100 A	1-30

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.02.2004

国際調査報告の発送日 24.2.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

印

4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-171774 A (協和醗酵工業株式会社) 1999. 06. 29 (ファミリーなし)	1 - 3 0

**第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）**

法第8条第3項(PCT:17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3 1 - 4 5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 3 1 - 4 5 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。